

BMJ Best Practice

Síndrome serotoninérgica

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Oct 07, 2022

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Caso clínico	6
Diagnóstico	8
Abordagem	8
História e exame físico	11
Fatores de risco	12
Investigações	13
Diagnósticos diferenciais	15
Critérios	16
Tratamento	18
Abordagem	18
Visão geral do algoritmo de tratamento	20
Algoritmo de tratamento	21
Prevenção primária	24
Discussões com os pacientes	24
Acompanhamento	25
Monitoramento	25
Complicações	25
Prognóstico	25
Recursos online	28
Referências	29
Imagens	33
Aviso legal	34

Resumo

Síndrome serotoninérgica é a 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 antiserotoninérgicos 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] Além disso, a natureza ambígua dos critérios de Sternbach, conjunto de critérios usados para definir a toxicidade serotoninérgica há muitos anos, significa que muitas outras condições clínicas são, quase sempre, erroneamente diagnosticadas como toxicidade serotoninérgica, apesar dos critérios de Sternbach, que exigem a ausência de outras causas.[3] [8] [9]

Há dados limitados sobre a incidência atual da toxicidade serotoninérgica. As exposições intencionais e não intencionais a medicamentos serotoninérgicos são uma causa significativa de morbidade e mortalidade nos EUA. O National Poison Data System dos EUA registrou mais de 130,000 exposições a antidepressivos em 2020, o que representa 5.4% dos casos relatados.[10] Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs) estavam entre as 25 principais categorias associadas com o maior número de fatalidades.[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] [8] [11]

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] [12] [13] [14]

Inibidores de recaptação de serotonina

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

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)

- Não seletivos irreversíveis: fenelzina, tranilcipromina
- Seletivo reversível: moclobemida
- Outros: linezolid, azul de metileno, isoniazida, lamotrigina

Agentes liberadores de serotonina

- Fenfluramina
- Anfetaminas, metanfetamina, metilfenidato, fentermina
- Estimulantes sintéticos - metilenodioximetanfetamina (MDMA, ou ecstasy), cocaína, catinonas

Substâncias que aumentam a síntese de serotonina

- L-triptofano

Agonistas de receptores de serotonina

- Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), feniletilaminas substituídas por 2C (por exemplo, "NBOMe")
- Lítio

Há implicações de vários outros agentes na toxicidade serotoninérgica, inclusive de alguns antipsicóticos (isto é, medicamentos com atividade antagonista 5-HT_{2A}), triptanos (antagonistas 5-HT₁), e outros antidepressivos (por exemplo, mirtazapina).^{[15] [16] [17] [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 dois agentes serotoninérgicos que atuam por mecanismos diferentes. A combinação clássica é um ISRS associado a um IMAO.^[8]

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, escitalopram ou dapoxetina
- Inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs), como venlafaxina, desvenlafaxina ou duloxetina
- Alguns antidepressivos tricíclicos (por exemplo, clomipramina, imipramina)
- Analgésicos opioides (por exemplo, petidina, tramadol, fentanila, dextrometorfano)
- Erva-de-São-João
- Vortioxetina
- Trazodona

Inibidores da monoaminoxidase

- Não seletivos irreversíveis: fenelzina, tranilcipromina
- Seletivo reversível: moclobemida
- Outros: linezolida, azul de metileno, isoniazida, lamotrigina

Agentes liberadores de serotonina

- Fenfluramina
- Anfetaminas, metanfetamina, metilfenidato, fentermina
- Estimulantes sintéticos - metilenodioximetanfetamina (MDMA, ou ecstasy), cocaína, catinonas

Substâncias que aumentam a síntese de serotonina

- L-triptofano

Agonistas de receptores de serotonina

- Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), feniletilaminas substituídas por 2C (por exemplo, "NBOMe")
- Lítio

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

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]) (veja abaixo).[4] [21]

História

Determinar se o paciente foi exposto a medicamentos serotoninérgicos é uma parte essencial do diagnóstico, e deve incluir os medicamentos de venda livre e de medicina complementar. 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] [9] 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.[2]

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.[22] 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] [8] Na ausência de características neuromusculares, devem-se considerar outras causas de hipertermia.[11]

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.

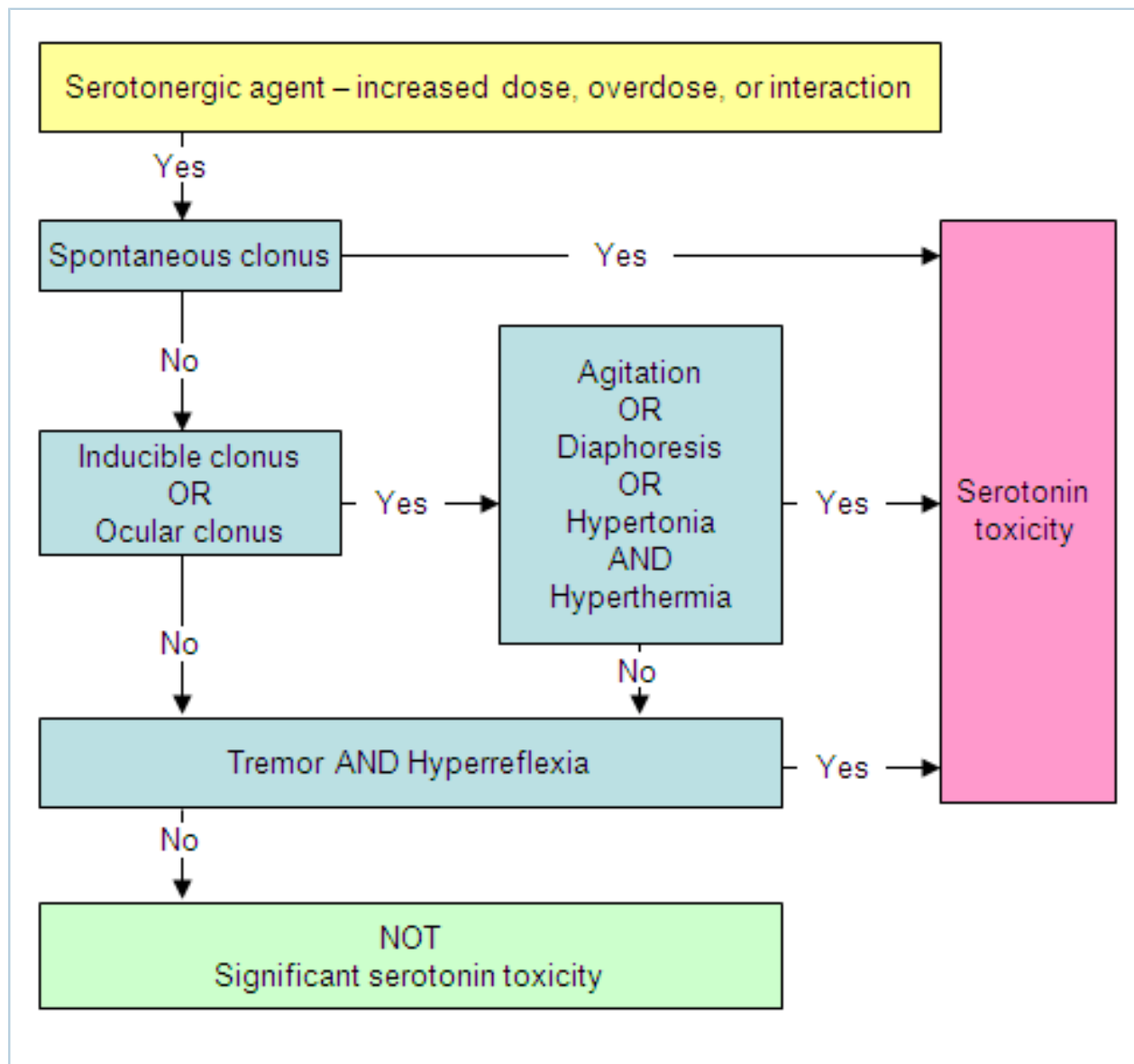
Na toxicidade serotoninérgica moderada, os pacientes apresentam uma resposta rápida (por exemplo, a sons súbitos ou mudanças no ambiente), embora isso não deva ser eliciado no exame físico.[23]

Na prática clínica, os pacientes com superdosagem podem ter tomado vários medicamentos. Nos pacientes que tiverem sofrido superdosagem de vários medicamentos neuroativos, um paciente apresentar características de várias síndromes tóxicas é comum. Para obter mais informações, consulte Toxicidade por cocaína , Superdosagem de benzodiazepínicos , Superdosagem de opioides e Superdosagem de antidepressivo tricíclico .

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

Investigações

O diagnóstico de toxicidade serotoninérgica é principalmente clínico, e raramente são necessários testes diagnósticos, a menos que se considerem diagnósticos diferenciais (por exemplo, hemograma completo para descartar infecção, creatina fosfoquinase para avaliar para rabdomiólise nos pacientes que apresentam clônus). Um ECG pode ser realizado nos pacientes com suspeita de toxicidade por serotonina, pois alguns agentes também causam toxicidade cardíaca (prolongamento do segmento QT), principalmente o citalopram e o escitalopram. É provável que haja taquicardia. A hemocultura, a punção lombar e/ou imagens do cérebro podem ser consideradas para ajudar a descartar uma infecção do sistema nervoso central como causa dos sintomas do paciente.

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

presença de fatores de risco (comuns)

- 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 da serotonina (por exemplo, inibidores seletivos de recaptação de serotonina), inibidores da monoaminoxidase (por exemplo, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, lamotrigina), agentes liberadores de serotonina (por exemplo, anfetaminas, metilenodioximetanfetamina [MDMA], cocaína), agonistas do receptor de serotonina (por exemplo, dietilamida do ácido lisérgico [LSD], lítio), e medicamentos que aumentam a síntese de serotonina (por exemplo, L-triptofano). A ausência de exposição descarta a toxicidade serotoninérgica.

clônus (comuns)

- 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 (comuns)

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

Outros fatores diagnósticos

ansiedade (comuns)

- 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 (comuns)

- 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 (comuns)

- 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 (comuns)

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

sudorese (comuns)

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

cefaleia (comuns)

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

taquicardia (comuns)

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

hipertonia/rigidez (comuns)

- 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 (incomuns)

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

rubor (incomuns)

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

pupilas dilatadas (incomuns)

- Podem ser observadas, mas esse sinal é mais diagnóstico de outras síndromes tóxicas, como a síndrome anticolinérgica.[22]

hipertermia (incomuns)

- 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] [8]
- Na ausência de características neuromusculares, devem-se considerar outras causas de hipertermia.[11]

mioclonia (incomuns)

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

estimulação (incomuns)

- 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.[23]

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 as seguintes: inibidores seletivos de recaptção de serotonina (por exemplo, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, sertralina, escitalopram ou dapoxetina); inibidores da

recaptação de serotonina-noradrenalina (por exemplo, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetine); alguns antidepressivos tricíclicos (por exemplo, clomipramina, imipramina); analgésicos opioides (por exemplo, petidina, tramadol, fentanila, dextrometorfano); erva-de-são-joão; outros antidepressivos com novos mecanismos de ação (por exemplo, vortioxetina, trazodona); inibidores da monoaminoxidase irreversíveis (por exemplo, fenelzina, tranilcipromina); inibidores da monoaminoxidase seletivos reversíveis (por exemplo, moclobemida); outros MOAs (por exemplo, linezolida, azul de metileno, isoniazida, lamotrigina); agentes liberadores de serotonina (por exemplo, fenfluramina, anfetaminas, metanfetamina, metilfenidato, fentermina); estimulantes sintéticos (por exemplo, metilenodioximetanfetamina [MDMA ou ecstasy], cocaína, catinonas); substâncias que aumentam a síntese de serotonina (por exemplo, L-triptofano); agonistas do receptor de serotonina (por exemplo, dietilamida do ácido lisérgico LSD, feniletilaminas substituídas por 2C NBOMe, lítio).

exposição a dois ou mais medicamentos serotoninérgicos

- O risco de toxicidade por serotonina, particularmente a toxicidade por serotonina grave e de risco de vida, é muito maior se houver dois ou mais agentes que agem por meio de vias diferentes, por exemplo, um inibidor da monoaminoxidase e um inibidor seletivo de recaptação da serotonina.[2] No entanto, é improvável que dois ou mais agentes com o mesmo mecanismo de ação (por exemplo, dois inibidores seletivos de recaptação de serotonina) elevem o risco, e não mais do que uma dosagem maior de um único inibidor seletivo de recaptação de serotonina.

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
diagnóstico clínico • 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

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
Hemograma completo Realizado em pacientes com suspeita de infecção.	pode ser normal, pode revelar leucocitose se houver infecção
creatina fosfoquinase Realizado em pacientes que apresentam clônus a fim de avaliar rabdomiólise e descartar outras causas.	pode estar elevada
eletrocardiograma (ECG) Um ECG pode ser realizado em pacientes com suspeita de toxicidade por serotonina, pois alguns agentes também causam toxicidade cardíaca (prolongamento do segmento QT), principalmente citalopram e escitalopram.	pode evidenciar taquicardia
hemoculturas Consideradas para ajudar a descartar uma infecção do sistema nervoso central como a causa dos sintomas do paciente.	normal
punção lombar Consideradas para ajudar a descartar uma infecção do sistema nervoso central como a causa dos sintomas do paciente.	normal
tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio Consideradas para ajudar a descartar uma infecção do sistema nervoso central como a causa dos sintomas do paciente.	normal

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome neuroléptica maligna (SNM)	- 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. - Bradícardia, efeitos extrapiramidais, rigidez muscular intensa (lead-pipe) e labilidade autônoma fazem a diferenciação.^[2] - Ausência de excitação neuromuscular.	O diagnóstico é clínico. Não há exames de diferenciação.
Toxicidade por simpatomiméticos	- História de exposição a simpatomiméticos. - Ausência de excitação neuromuscular.	O diagnóstico é clínico. O exame de urina para detecção de drogas para anfetaminas pode ajudar no diagnóstico.
Delirium anticolinérgico	- História de exposição a anticolinérgicos. - Ruídos hidroaéreos ausentes. - Pele seca. - Ausência de excitação neuromuscular.	O diagnóstico é clínico. Não há exames de diferenciação.
Hipertermia maligna	- História de exposição a anestésicos. - Ocorre no período perioperatório. - Ausência de excitação neuromuscular.	O diagnóstico é clínico. Não há exames de diferenciação.
Meningite	- 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.	As investigações incluem tomografia computadorizada (TC)/ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica, microscopia do líquido cefalorraquidiano, coloração de Gram, culturas e proteína/glicose e hemoculturas.
Encefalite	Deficit neurológico focal, erupção cutânea e estado mental alterado.	As investigações incluem TC/RNM cranioencefálica, hemoculturas, swab de

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	Ausência de excitação neuromuscular.	garganta (para vírus) e análise do líquido cefalorraquidiano.
Estado de mal epiléptico não convulsivo	Ausência de excitação neuromuscular.	Deve-se realizar um eletroencefalograma (EEG) mediante consulta com um neurologista.
Abstinência de baclofeno	História de exposição a baclofeno intratecal.	Resposta positiva à reintrodução de baclofeno.

Critérios

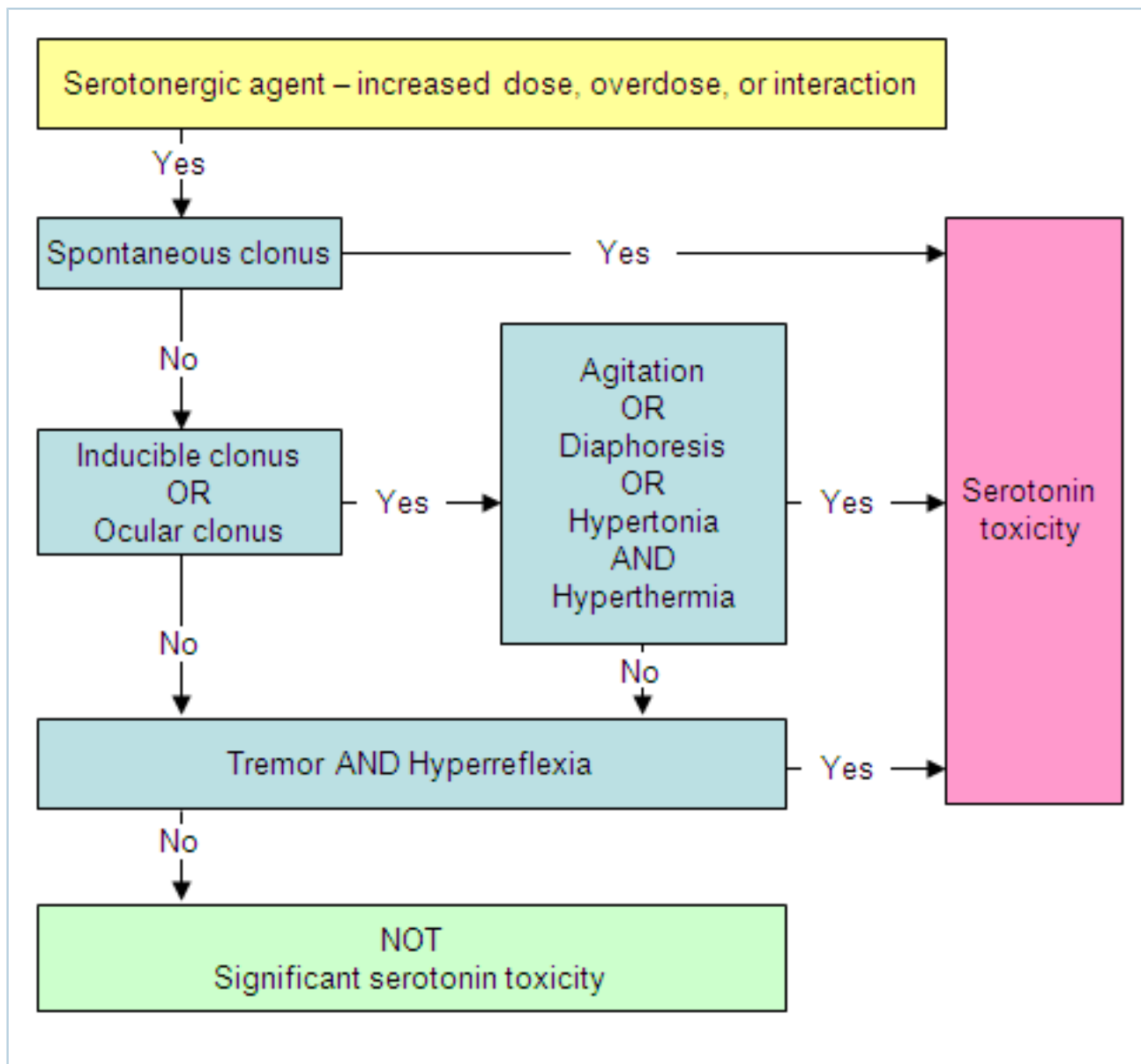
Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC])[4]

Vários critérios diagnósticos clínicos já foram usados para diagnosticar a toxicidade serotoninérgica. Os critérios de Sternbach foram os primeiros sugeridos, 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.[9] 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.[21]

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

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 antiss serotoninérgicos específicos.[1] [2] A toxicidade serotoninérgica grave é uma emergência médica que geralmente requer tratamento de emergência.[1] [2] [3]

Um centro toxicológico deve ser contatado assim que se suspeite de uma ingestão tóxica, para assegurar o manejo ideal. A disponibilidade e o contato com centros toxicológicos pode diferir entre países e regiões, e os profissionais da saúde devem manter um registro do número de contato local. No Reino Unido, as informações sobre o manejo de intoxicações podem ser encontradas na TOXBASE. [TOXBASE® The primary clinical toxicology database of the National Poisons Information Service.] (<https://www.toxbase.org>) Nos EUA, as informações sobre o manejo de intoxicações podem ser encontradas na American Association of Poison Control Centers. [American Association of Poison Control Centers] (<https://www.aapcc.org>)

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 recaptção 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

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, incluindo 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, evitando-se a fentanila. O propofol permite um despertar posterior mais rápido, em comparação com a morfina e

o midazolam. A meta é prevenir complicações importantes, entre elas a rabdomiólise, a insuficiência de múltiplos órgãos e a morte.[24] O tratamento precoce pode prevenir o surgimento dessas complicações. Em pacientes com rabdomiólise, paralisia muscular e resfriamento são indicados.[24] [25] [26] Consulte Rabdomiólise .

Se a toxicidade serotoninérgica grave for resultado de uma superdosagem e o evento tiver ocorrido nas últimas 2 horas, pode-se considerar a descontaminação com uma única dose de carvão ativado, e é essencial obter orientações de um centro toxicológico.

Embora haja evidência limitada para o uso de antagonistas 5-HT específicos, a clorpromazina intravenosa foi utilizada informalmente com eficácia.[25] [27] 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. Para os pacientes com excitação neuromuscular e agitação, pode-se usar uma única dose alta de ciproheptadina (um antagonista 5-HT₂ e anti-histamínico inespecífico).[27] [28] [29] [30] No caso dos agentes serotoninérgicos de ação mais prolongada (por exemplo, fluoxetina), devem-se usar doses regulares menores. Esse medicamento também tem efeitos sedativos, que podem ser úteis. Quando o paciente estiver estabilizado, deve-se considerar a suspensão de todos os medicamentos serotoninérgicos.

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.[8] 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).[27] [28] [29] [30] 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 se monitora o paciente de maneira rigorosa. Caso a síndrome serotoninérgica tenha resultado de uma interação medicamentosa, especificamente o uso/overdose de substância ilícita, você pode reiniciar o medicamento prescrito na dosagem normal.

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

20

Este PDF do tópico do BMJ Best Practice é baseado na versão da web que foi atualizada pela última vez em: Oct 07, 2022resistente.

Os tópicos do BMJ Best Practice são atualizados regularmente, e a versão mais recente dos tópicos pode ser encontrada em bestpractice.bmj.com. O uso deste conteúdo está sujeito aos nossos [aviso legal](#) (. O uso deste conteúdo está sujeito aos nossos) . © BMJ Publishing Group Ltd 2024. Todos os direitos reservados.

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda

toxicidade serotoninérgica grave

1a. cuidados de suporte de emergência

- » 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, evitando fentanila. O propofol permite um despertar posterior mais rápido, em comparação com morfina e midazolam. É essencial obter orientações de um centro toxicológico; os centros toxicológicos podem diferir entre países e regiões.

adjunta carvão ativado

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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 nas últimas 2 horas, pode-se considerar a descontaminação com uma única dose de carvão ativado.

adjunta clorpromazina ou ciproheptadina

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

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

ou

Aguda

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

» Embora haja evidência limitada para o uso de antagonistas 5-HT específicos na toxicidade serotoninérgica grave, a clorpromazina intravenosa foi utilizada informalmente com eficácia.^{[25] [27]}

» 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.

» Para pacientes com excitação neuromuscular e agitação, pode-se usar uma única dose alta de ciproheptadina (um antagonista 5-HT2 inespecífico e anti-histamínico).^{[27] [28] [29] [30]} 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.

adjunta interrupção do(s) medicamento(s) desencadeante(s)

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Quando o paciente estiver estabilizado, deve-se considerar a suspensão de todos os medicamentos serotoninérgicos.

com rabdomiólise

associado a paralisia muscular e resfriamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no 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.^{[24] [25] [26]} Consulte Rabdomiólise .

toxicidade serotoninérgica moderada

1a. interrupção do uso do(s) medicamento(s) desencadeante(s) associada a observação

Aguda

» 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.[8]

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

adjunta **benzodiazepínico ou ciproheptadina**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

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

» Para pacientes com excitação neuromuscular e agitação agitada ou desagradáveis, pode-se usar uma única dose elevada de ciproheptadina (um antagonista 5-HT₂ inespecífico e anti-histamínico).[27] [28] [29] [30] 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

Aguda

medicamento com base na tolerância do paciente a esses efeitos e nos benefícios do tratamento.

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).[14] Recomenda-se a prescrição de mais que um 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 um agente serotoninérgico (e que seja seguro, embora subterapêutico).

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.[20] Os pacientes devem ser questionados sobre medicamentos de venda livre e complementares para avaliar melhor as potenciais interações medicamentosas.

Discussões com os pacientes

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). Os pacientes devem ser acompanhados por alguns dias após o aumento da dose ou o início de um novo medicamento, e devem ser examinados anualmente se ainda estiverem tomando o medicamento.[32]

Monitoramento

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.

Dependendo da situação que tiver causado 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 se monitora o paciente de maneira rigorosa. Caso a síndrome serotoninérgica tenha resultado de uma interação medicamentosa, especificamente o uso/overdose de substância ilícita, você pode reiniciar o medicamento prescrito do paciente na dosagem normal.

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	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.[24] [25] [26]		
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.[8] [24] [26]		

Prognóstico

Deve ocorrer uma completa recuperação da toxicidade serotoninérgica grave sem sequelas após a interrupção do medicamento desencadeante, 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.

Com tratamento imediato, a mortalidade relatada é de <1%.[2] [31] A recidiva ocorrerá somente se o medicamento for reiniciado. A recidiva pode ou não ocorrer com outros medicamentos serotoninérgicos. Dependendo da situação que tiver causado 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 se monitora o paciente de maneira rigorosa.

Recursos online

1. TOXBASE® The primary clinical toxicology database of the National Poisons Information Service. (<https://www.toxbase.org>) (*external link*)
2. American Association of Poison Control Centers (<https://www.aapcc.org>) (*external link*)

Principais artigos

- Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. BMJ. 2014;348:g1626 [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554467?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554467?tool=bestpractice.bmj.com)
- Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. Clin Neuropharmacol. 2005;28:205-214. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239759?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239759?tool=bestpractice.bmj.com)
- 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 \(http://qjmed.oxfordjournals.org/content/96/9/635.full\)](http://qjmed.oxfordjournals.org/content/96/9/635.full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925718?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925718?tool=bestpractice.bmj.com)
- Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. Clin Toxicol (Phila). 2022 Feb;60(2):143-58. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34806513?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34806513?tool=bestpractice.bmj.com)

Referências

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352:1112-1120. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784664?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784664?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. BMJ. 2014;348:g1626 [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554467?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554467?tool=bestpractice.bmj.com)
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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239759?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239759?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(http://qjmed.oxfordjournals.org/content/96/9/635.full\)](http://qjmed.oxfordjournals.org/content/96/9/635.full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925718?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925718?tool=bestpractice.bmj.com)
5. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. Clin Infect Dis. 2006;43:180-187. [Texto completo \(http://cid.oxfordjournals.org/content/43/2/180.full\)](http://cid.oxfordjournals.org/content/43/2/180.full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16779744?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16779744?tool=bestpractice.bmj.com)
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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423610?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423610?tool=bestpractice.bmj.com)

7. Gelener P, Gorgulu U, Kutlu G, et al. Serotonin syndrome due to duloxetine. Clin Neuropharmacol. 2011;34:127-128. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586918?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586918?tool=bestpractice.bmj.com)
8. 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 \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.2003.01895.x/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.2003.01895.x/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12968990?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12968990?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991;148:705-713. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2035713?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2035713?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2020 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 38th annual report. Clin Toxicol (Phila). 2021 Dec;59(12):1282-501. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34890263?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34890263?tool=bestpractice.bmj.com)
11. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362595?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362595?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Kirschner R, Donovan JW. Serotonin syndrome precipitated by fentanyl during procedural sedation. J Emerg Med. 2010;38:477-480. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757161?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757161?tool=bestpractice.bmj.com)
13. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175434?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175434?tool=bestpractice.bmj.com)
14. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. Pain Physician. 2015 Jul-Aug;18(4):395-400. [Texto completo \(https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=18&page=395\)](https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=18&page=395) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218943?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218943?tool=bestpractice.bmj.com)
15. Isbister GK, Downes F, Whyte IM. Olanzapine and serotonin toxicity. Psychiatry Clin Neurosci. 2003;57:241-242. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667176?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667176?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2010.01691.x/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2010.01691.x/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618823?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618823?tool=bestpractice.bmj.com)
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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289074?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289074?tool=bestpractice.bmj.com)

18. Isbister GK, Dawson AH, Whyte IM. Comment: serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1674-1675. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11793645?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11793645?tool=bestpractice.bmj.com)
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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164765?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164765?tool=bestpractice.bmj.com)
20. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, et al. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med.* 2016 Nov;83(11):810-7. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.3949/ccjm.83a.15129\)](https://www.doi.org/10.3949/ccjm.83a.15129) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27824534?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27824534?tool=bestpractice.bmj.com)
21. Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol (Phila).* 2022 Feb;60(2):143-58. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34806513?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34806513?tool=bestpractice.bmj.com)
22. Isbister GK. Comment: serotonin syndrome, mydriasis, and cyproheptadine. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1672-1673. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11793643?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11793643?tool=bestpractice.bmj.com)
23. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684919?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684919?tool=bestpractice.bmj.com)
24. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7901695?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7901695?tool=bestpractice.bmj.com)
25. Graham PM. Successful treatment of the toxic serotonin syndrome with chlorpromazine. *Med J Aust.* 1997;166:166-167. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9059446?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9059446?tool=bestpractice.bmj.com)
26. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7485947?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7485947?tool=bestpractice.bmj.com)
27. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol.* 1999;13:100-109. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221364?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221364?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Boddy R, Dowsett RP, Jeganathan D. Sublingual olanzapine for the treatment of serotonin syndrome (abstract). *Clin Toxicol.* 2006;44:426.
29. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med.* 1998;16:615-619. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696181?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696181?tool=bestpractice.bmj.com)

30. Chan BS, Graudins A, Whyte IM, et al. Serotonin syndrome resulting from drug interactions. Med J Aust. 1998;169:523-525. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9861909?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9861909?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Moss MJ, Hendrickson RG, Toxicology Investigators Consortium (ToxIC). Serotonin toxicity: associated agents and clinical characteristics. J Clin Psychopharmacol. 2019 Nov/Dec;39(6):628-33. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31688388?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31688388?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Foong AL, Grindrod KA, Patel T, et al. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). Can Fam Physician. 2018 Oct;64(10):720-727. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6184959\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6184959) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30315014?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30315014?tool=bestpractice.bmj.com)

Imagens

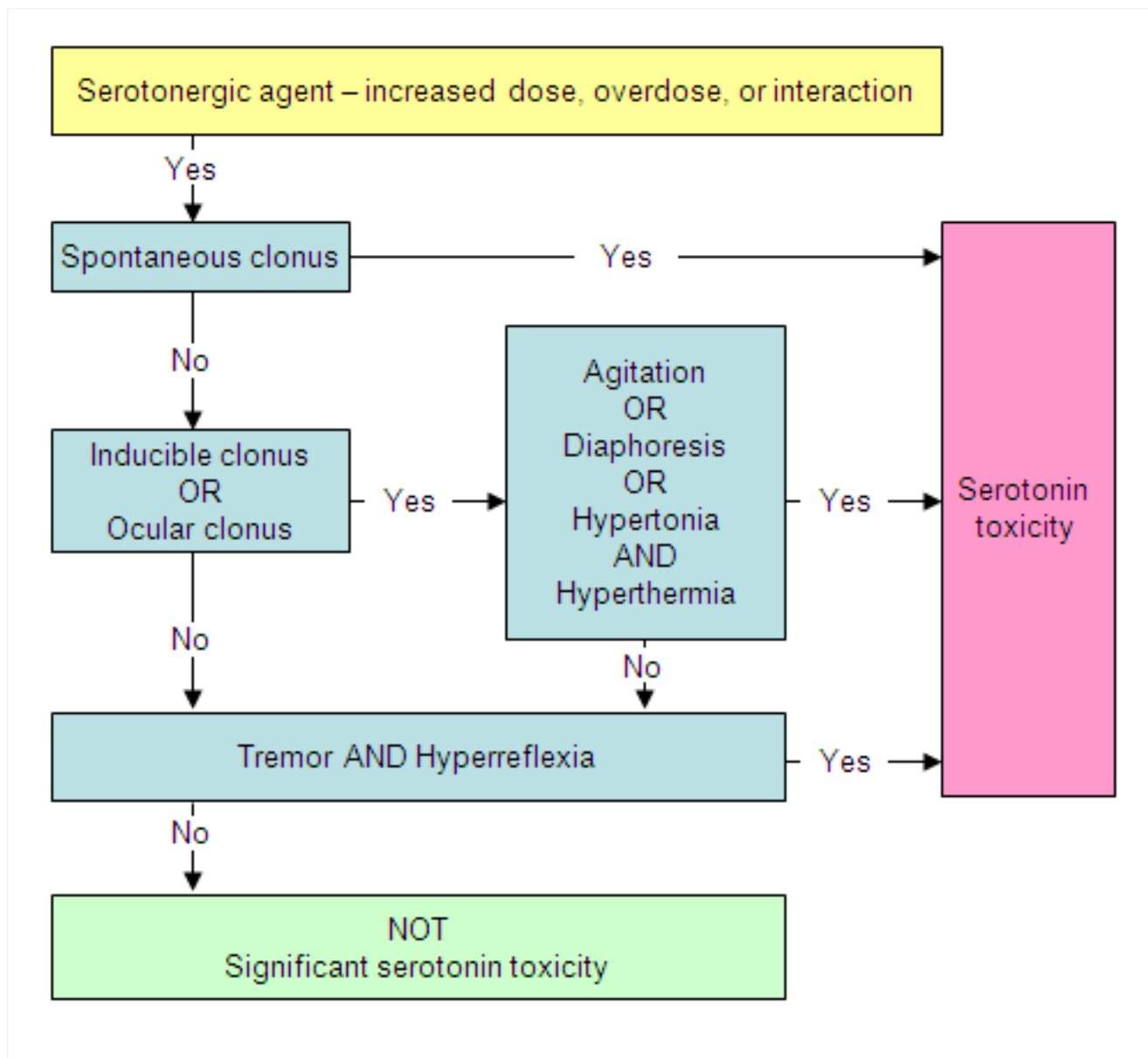


Figura 1: Algoritmo dos Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC])

Do acervo de Dr. Geoffrey Isbister

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 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

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

// Pares revisores:

Laura Tormoehlen, MD, FAAN, FACMT

Neurologist and Medical Toxicologist

Associate Professor of Clinical Neurology and Emergency Medicine, Indiana University, Bloomington, IN

Declarações: LT has been compensated as an expert witness for cases involving serotonergic drugs.

Daniel E Brooks, MD

Medical Director

Banner Poison and Drug Information Center, Phoenix, AZ

Declarações: DEB declares that he has no competing interests.

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

Consultant Psychiatrist

East London NHS Foundation Trust, London, UK

Declarações: 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

Declarações: 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

Declarações: PMG declares that he has no competing interests.