

LEILA REGIANI POIAN

Análise da incidência da Síndrome Serotoninérgica em pacientes internados no Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de um ano

Versão Corrigida

Dissertação apresentada ao Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Farmacologia

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Chiavegatto

SÃO PAULO

2022

RESUMO

POIAN, L. R. Análise da incidência da Síndrome Serotoninérgica em pacientes internados no Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de um ano. 2022. Dissertação (Mestrado em Ciências - Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

A síndrome serotoninérgica (SS) é uma reação adversa medicamentosa caracterizada pelo aumento exagerado da atividade serotoninérgica no sistema nervoso central e periférico. Esta apresenta uma constelação de sinais e sintomas relacionados a mudanças comportamentais, excitabilidade neuromuscular e instabilidade autonômica. Esses sintomas podem ocorrer tanto de forma leve, como até em formas severas potencialmente fatais. A SS pode ser deflagrada com o uso terapêutico de um fármaco que aumente a disponibilidade da serotonina (5-HT) na fenda sináptica, ou pela interação de dois ou mais fármacos que proporcionem esse aumento. A real incidência da SS é desconhecida. Os objetivos estabelecidos foram: (i) analisar a incidência da SS nos pacientes internados nas unidades do IPq do HCFMUSP durante o período de 1 ano; (ii) avaliar quantos pacientes apresentaram sintomatologia pelos critérios de *Hunter* e de *Sternbach*; (iii) avaliar a presença ou não do diagnóstico da SS pela equipe médica; (iv) elaborar material didático/informativo para a conscientização sobre a SS. Foram analisados os prontuários de todos os pacientes que, durante o ano de 2019, utilizaram algum dos 44 fármacos que poderiam causar a SS, nas unidades de internação do IPq. Os históricos completos dos pacientes foram analisados para se estabelecer a correlação entre a terapia e a sintomatologia apresentada. Para a determinação da causalidade foi utilizada a escala de probabilidade de reação adversa a medicamentos de Naranjo. Dos 901 pacientes que receberam algum dos 44 fármacos previamente determinados, 466 (51,7%) tiveram uma farmacoterapia prescrita que poderiam predispô-los à SS durante sua internação, sendo que quatro pacientes foram identificados com SS, nos revelando uma incidência de 0,86%. Houve uma predominância de ocorrência da SS em pacientes do sexo masculino (75%), e em pacientes tabagistas (50%). A incidência encontrada neste estudo difere das demais encontradas na literatura devido às diferenças metodológicas. Em todos os casos positivos para SS notamos haver a

inibição dos transportadores da 5-HT, da noradrenalina e do receptor 5-HT_{2A}. A fim de melhorar a conscientização sobre a SS, além da publicação deste trabalho em revista científica, elaboramos um folder didático/informativo para divulgação, trazendo informações importantes e atualizadas sobre a síndrome. Para facilitar o diagnóstico da SS, estamos propondo um novo algoritmo que unifica os critérios diagnósticos já publicados, e adiciona a escala de Naranjo, a fim de se estabelecer a causalidade. Este novo algoritmo diagnóstico proporcionará uma maior confiança para a tomada de decisão. Finalmente, este estudo possibilita concluir que a SS não é uma síndrome tão rara quanto descrita na literatura. Outros neurotransmissores podem estar envolvidos com a patologia da síndrome, portanto, quanto maior o estímulo farmacológico a vários alvos, maior a probabilidade de o indivíduo desenvolver a síndrome. O aparecimento da sintomatologia da síndrome pode estar intimamente relacionado a polimorfismos que propiciem o aumento da 5-HT disponível na fenda sináptica, constituindo, portanto, uma importante área de investigação para estudos futuros.

Palavras-chave: Síndrome serotoninérgica. Incidência. Antidepressivos. Síndrome Neuroléptica Maligna. Diagnóstico.

ABSTRACT

POIAN, L. R. Analysis of the incidence of Serotonergic Syndrome in patients hospitalized at the Institute of Psychiatry (IPq) of the Clinics Hospital, Faculty of Medicine, University of São Paulo (HCFMUSP) in a one-year period. 2022. Master's thesis (Pharmacology) – Institute of Biomedical Sciences. University of São Paulo, São Paulo, 2022.

Serotonin syndrome (SS) is an adverse drug reaction characterized by an exaggerated increase in serotonergic activity in the central and peripheral nervous systems. It presents a constellation of signs and symptoms related to behavioral changes, neuromuscular excitability, and autonomic instability. These symptoms can occur in both mild and even severe, potentially fatal, forms. SS can be triggered by the therapeutic use of a drug that increases the availability of serotonin (5-HT) in the synaptic cleft, or by the interaction of two or more drugs that provide this increase. The actual incidence of SS is unknown. The objectives established were: (i) to analyze the incidence of SS in patients hospitalized in the IPq units of the HCFMUSP during the period of 1 year; (ii) to assess how many patients presented symptoms according to the Hunter and Sternbach criteria; (iii) assess the presence or absence of the SS diagnosis by the medical team; (iv) develop didactic/informative material for SS awareness. The analysis took in consideration medical records of all patients who, during the year 2019, used any of the 44 drugs that could cause SS, in the inpatient units of the IPq. The complete histories of the patients were analyzed to establish the correlation between the therapy and the presented symptomatology. To determine causality, the Naranjo adverse drug reaction probability scale was used. Among the 901 patients who received any of the 44 previously determined drugs, 466 (51.7%) had a pharmacotherapy prescribed that could predispose them to SS during their hospitalization, and four patients were identified with SS, revealing an incidence of 0.86%. There was a predominance of SS in male patients (75%), and in smokers (50%). The incidence found in this study differs from the others found in the literature due to methodological differences. In all positive cases for SS, it's noticed an inhibition of 5-HT, noradrenaline and 5-HT_{2A} receptor transporters. To improve awareness about SS, in addition to publishing this work in a scientific journal, we prepared a didactic/informative folder for dissemination, bringing important and updated

information about the syndrome. To facilitate the diagnosis of SS, we are proposing a new algorithm that unifies the diagnostic criteria already published, and adds the Naranjo scale, to establish causality. This new diagnostic algorithm will provide greater confidence for decision making. Finally, this study makes it possible to conclude that SS is not as rare syndrome as described in the literature. Other neurotransmitters may be involved with the pathology of the syndrome, therefore, the greater the pharmacological stimulus to various targets, the greater the likelihood that the individual will develop the syndrome. The appearance of the syndrome's symptoms may be closely related to polymorphisms that lead to an increase in the 5-HT available in the synaptic cleft, thus constituting an important area of investigation for future studies.

Keywords: Serotonin syndrome. Incidence. Antidepressants. Neuroleptic Malignant Syndrome. Diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome serotoninérgica (SS) é uma reação adversa a medicamentos caracterizada pelo aumento exagerado da atividade serotoninérgica no sistema nervoso central (SNC) e periférico (BOYER; SHANNON, 2005; BUCKLEY; DAWSON; ISBISTER, 2014). Esta síndrome pode ocorrer com o uso terapêutico de um fármaco que aumente a disponibilidade da serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) na fenda sináptica, geralmente um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação de 5-HT (ISRS), ou pela interação de dois ou mais fármacos que proporcionem esse aumento de 5-HT (BOYER; SHANNON, 2005; DUNKLEY *et al.*, 2003).

1.1 HISTÓRICO DA SS

A revolução no tratamento da depressão e ansiedade iniciou-se na década de 50, a partir da observação dos efeitos antidepressivos de alguns fármacos. Em 1952, Zeller e colaboradores (ZELLER *et al.*, 1952) descobriram que a iproniazida, um fármaco desenvolvido originalmente para tuberculose, conseguia inibir a enzima monoamina oxidase (MAO), e que esta inibição era possivelmente a responsável pelo efeito antidepressivo observado. Em 1959, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso da imipramina para o tratamento da depressão. Esse fármaco foi originalmente descoberto por Schindler e Häfliger (1954), com o propósito da busca de um fármaco antipsicótico, porém, em 1957, Roland Kuhn conseguiu demonstrar que este composto experimental possuía propriedades antidepressivas. Posteriormente, seus efeitos terapêuticos no transtorno de ansiedade também foram estabelecidos (GILLMAN, 1998; MILLAN *et al.*, 2015).

Com a descoberta desses novos fármacos, surgiram relatos das reações adversas causadas por essas novas substâncias. Oates e Sjoerdsma em 1960 foram os primeiros a relacionar determinadas manifestações clínicas ao aumento dos níveis de 5-HT no SNC. Eles observaram que, ao se introduzir um inibidor da monoamino oxidase (IMAO) a pacientes em tratamento anti-hipertensivo com L-triptofano, eles apresentavam nervosismo, diaforese, disfunção mental, ataxia e hiperreflexia. Essas manifestações clínicas foram chamadas de “Síndrome das Indolaminas” (OATES;

SJOERDSMA, 1960). Em 1975, em um experimento utilizando ratos machos tratados com agonistas serotoninérgicos, observou-se um comportamento anormal dos animais que foi denominado “Síndrome Comportamental da 5-HT” (JACOBS; KLEMFUSS, 1975).

Os primeiros a utilizar o termo “Síndrome Serotoninérgica” ou “Síndrome da 5-HT” (tradução livre de “Serotonin Syndrome”), foram Sylvia C. Gerson e Ross J. Baldessarini em 1980, que em sua revisão, além de cunhar o termo, também descreveram o quadro clínico e a etiologia da síndrome (GERSON; BALDESSARINI, 1980).

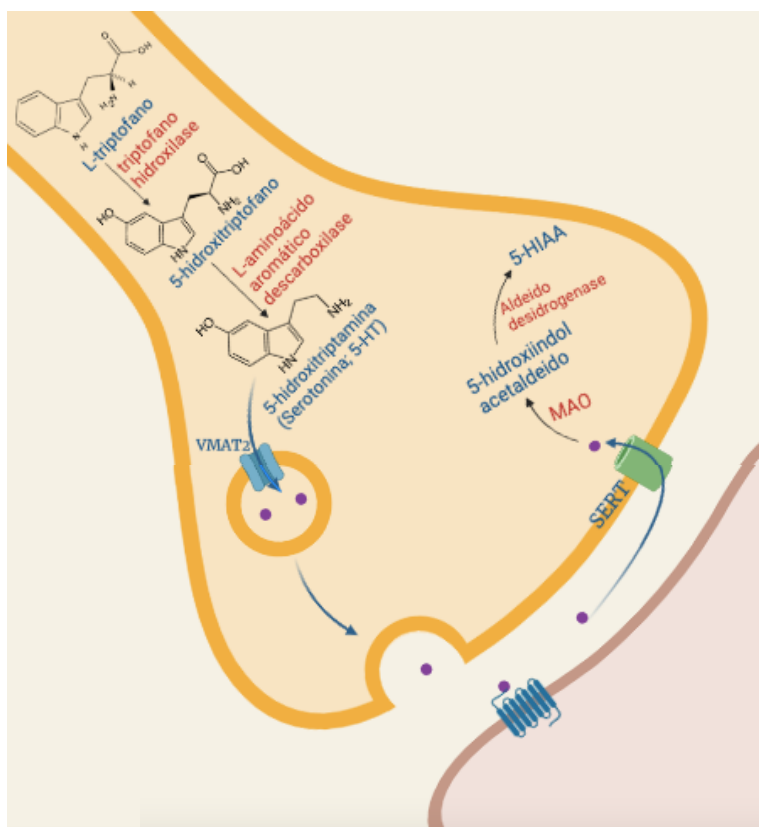
1.2 SISTEMA SEROTONINÉRGICO

A 5-HT é uma monoamina presente na maioria dos sistemas orgânicos (BERGER; GRAY; ROTH, 2009), porém sua ação mais conhecida é a de molécula neurotransmissora no SNC (JONES; BLACKBURN, 2002).

No SNC, a 5-HT é responsável pela regulação de processos neurocomportamentais, tais como: a atenção, o sono-vigília, o apetite (BARNES; SHARP, 1999), os comportamentos afetivos e sexuais (CANLI; LESCH, 2007; GIULIANO, 2006), a termorregulação (TRICKLEBANK; MIDDLEMIS; NEILL, 1986), comportamento agressivo (NELSON; CHIAVEGATTO, 2001), nocicepção, êmese e o tônus motor (BERGER; GRAY; ROTH, 2009).

Os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos estão localizados nos núcleos da rafe no tronco encefálico, e seus axônios se propagam e se estendem amplamente pelo encéfalo e medula espinal. A biossíntese da 5-HT ocorre nestes corpos celulares, e tem início com a passagem do aminoácido essencial L-triptofano pela barreira hemato-encefálica, por meio de um transportador de aminoácidos não seletivo ao triptofano (FIDALGO; IVANOV; WOOD, 2013; OKATY; COMMONS; DYMECKI, 2019). A primeira fase da síntese é a hidroxilação do L-triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela enzima triptofano hidroxilase (encontrada apenas nos neurônios serotoninérgicos), e esta reação é o fator limitante de velocidade na síntese da 5-HT. Em seguida, ocorre a descarboxilação pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase, gerando o composto final 5-hidroxitriptamina (Figura 1) (OKATY; COMMONS; DYMECKI, 2019).

Figura 1 – Síntese e degradação da 5-HT



Fonte: da autora. Criado com Biorender.com

Após o término da síntese, a 5-HT é rapidamente transportada para vesículas de armazenagem por meio de um transportador vesicular de monoaminas (VMAT) na isoforma 2 (OKATY; COMMONS; DYMECKI, 2019). Existem duas isoformas de VMAT: 1 e 2. A isoforma 1 (VMAT1) está majoritariamente presente nas células neuroendócrinas, e a isoforma 2 (VMAT2) está presente nos neurônios monoaminérgicos do SNC e do sistema nervoso periférico (EIDEN; WEIHE, 2011).

A 5-HT livre na fenda sináptica é transportada de volta para o neurônio pré-sináptico através do transportador de recaptção de serotonina (SERT; 5-HTT) (OKATY; COMMONS; DYMECKI, 2019). A degradação da 5-HT é realizada pela enzima MAO (YOU DIM; EDMONDSON; TIPTON, 2006). Existem duas isoformas da MAO (A e B), a MAO-A é mais seletiva à 5-HT, enquanto a MAO-B degrada as catecolaminas inespecificamente (YOU DIM; EDMONDSON; TIPTON, 2006).

Na periferia, a 5-HT é produzida pelas células enterocromafins que estão distribuídas por todo o trato gastrointestinal (TGI) (GERSHON; TACK, 2007; JONES

et al., 2020). Estima-se que mais de 90% da 5-HT circulante seja produzida por estas células (JONES *et al.*, 2020). Suas funções na periferia são muito variadas, vão desde ativação imune (FINDEISEN *et al.*, 2019), até agregação plaquetária (MAROTEAUX; KILIC, 2019).

Atualmente, 14 receptores da 5-HT já foram clonados e estão classificados em sete famílias de receptores (de 5-HT₁ até 5-HT₇), com diversos subtipos. Com exceção do receptor 5-HT₃, que é acoplado a um canal iônico, todos os demais receptores são acoplados à proteína G (BARNES *et al.*, 2021; PETERS; CHEER; TONINI, 2021).

A subfamília 5-HT₁ é formada por cinco receptores (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}). Os receptores 5-HT_{1A} estão distribuídos como autorreceptores nos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe e nas regiões terminais como sítios pós-sinápticos (principalmente nas áreas córtico-límbicas) (BARNES *et al.*, 2021; CELADA *et al.*, 2004), e no plexo mioentérico e por todo o TGI. É considerado um dos principais responsáveis pelo comportamento ansioso (BERGER; GRAY; ROTH, 2009). Os receptores 5-HT_{1D/1B} possuem propriedades antieméticas já bem estabelecidas (HUANG *et al.*, 2020), mas além disso também tem demonstrado possuírem efeito antiagregante plaquetário (BERGER; GRAY; ROTH, 2009).

Os receptores 5-HT₂ são divididos em três subtipos (A, B e C). Os receptores 5-HT_{2A} estão distribuídos em várias estruturas cerebrais como o córtex frontal, o núcleo accumbens, núcleos do mesencéfalo e hipocampo (VAN OEKELLEN *et al.*, 2003). Já na periferia estes receptores podem ser encontrados na musculatura lisa (onde medeiam respostas constritivas da musculatura brônquica, uterina e do trato urinário) e nas plaquetas (aumentando a permeabilidade capilar e a agregação plaquetária) (COOK *et al.*, 1994; BERGER; GRAY; ROTH, 2009). O antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} tem se mostrado como boa estratégia terapêutica para a esquizofrenia, em concordância com alguns estudos demonstrando que o agonismo dos receptores 5-HT_{2A} no córtex pré-frontal induz alucinações (JONES; BLACKBURN, 2002; VAN OEKELLEN, *et al.*, 2003).

Os receptores 5-HT₃ possuem cinco isoformas conhecidas (5-HT_{3A-E}), porém, somente a isoforma 5HT_{3A} é funcional (BARNES *et al.*, 2021). Os fármacos antagonistas destes receptores são extensamente utilizados para o tratamento de náusea e vômito induzido por quimioterapia e/ou radioterapia (TYERS; FREEMAN, 1992; GERSHON; TACK, 2007). Além disso, algumas evidências sugerem que, o

antagonismo dos receptores 5-HT₃ pode diminuir as consequências comportamentais das síndromes de abstinência causadas pelo tratamento de adição de drogas de abuso, álcool e nicotina, e para uma série de transtornos psiquiátricos (psicoses, ansiedade e disfunção cognitiva) (THOMPSON; LUMMIS, 2007; BARNES et al., 2021).

Os receptores 5-HT₄ são compostos por quatro isoformas (5-HT_{4A-D}), que estão distribuídas da seguinte maneira: 5-HT_{4A-B-C}: átrio, cérebro e intestino; na bexiga existe apenas a isoforma 5-HT_{4A}; rins apenas 5-HT_{4B}; 5-HT_{4D} são expressos apenas nas células intestinais (BLONDEL et al., 1998). Os receptores 5-HT₄ têm uma importante participação na modulação da motilidade e resposta secretória do TGI (GERSHON; TACK, 2007).

A subfamília 5-HT₅ é formada pelos receptores 5-HT_{5A} e 5-HT_{5B}. Os receptores 5-HT_{5A} possuem uma distribuição que, teoricamente, permite funções na regulação emocional, cognição e nocicepção, porém, devido a falta de substâncias seletivas a estes receptores, nenhuma dessas funções pôde ser testada. Os receptores 5-HT_{5B} também não possuem ligantes seletivos, e por conseguinte, não tem suas funções, ou significâncias clínicas estabelecidas (BARNES et al., 2021).

Os receptores 5-HT₆ parecem possuir uma função em potencial no tratamento de alterações cognitivas, devido a algumas evidências encontradas em estudos pré-clínicos em animais. Alguns fármacos, principalmente antidepressivos e antipsicóticos, possuem afinidade por estes receptores, porém eles também apresentam seletividade a outros alvos, dificultando uma definição sobre as funções desta família de receptores (BARNES et al., 2021).

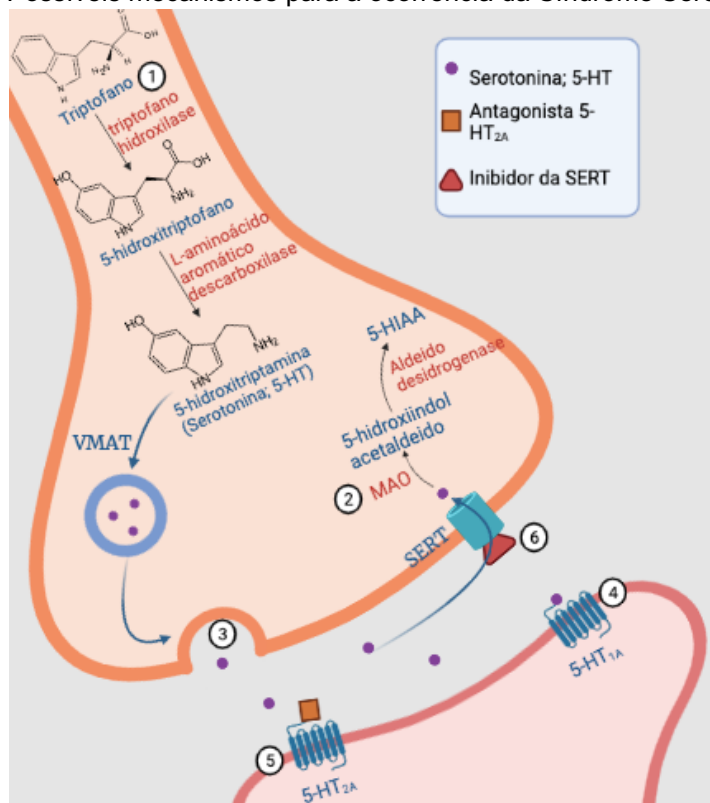
A última família de receptores de 5-HT é a dos receptores 5-HT₇, que parecem possuir efeito pró-depressivo (BARNES et al., 2021). Alguns estudos pré-clínicos em modelos animais utilizando antipsicóticos que também bloqueiam receptores 5-HT₇ – amisulpirida, aripiprazol, lurasidona – demonstraram que, os animais tratados com estes fármacos tiveram o tempo de imobilidade reduzida nos testes de nado forçado e de suspensão pela cauda, o que não ocorreu nos ratos nocautes para os receptores 5-HT₇. Esses resultados sugerem um papel importante para os receptores 5-HT₇ na depressão (CATES et al., 2013).

1.3 FISIOPATOLOGIA DA SS

1.3.1 Possíveis mecanismos para a ocorrência da SS

A figura 2 demonstra os possíveis mecanismos, conforme descritos detalhadamente abaixo:

Figura 2 – Possíveis mecanismos para a ocorrência da Síndrome Serotoninérgica



1 - Aumento dos níveis do precursor da serotonina, o L-triptofano; 2- Inibição da monoaminoxidase; 3- Aumento da liberação de serotonina por drogas como anfetamina, cocaína, MDMA e levodopa; 4- Ativação do receptor 5-HT_{1A} direta ou indiretamente; 5- Antagonismo do receptor 5-HT_{2A}; 6 – Inibição da recaptação da serotonina pelo bloqueio do SERT. Fonte: Da autora¹. Adaptado de Racz, et al. (2018); Scotton, et al. (2019); Baldo e Rose (2020).

1° - Aumento da disponibilidade do aminoácido essencial L-triptofano: teoricamente o aumento da oferta deste aminoácido pode acarretar o aumento de 5-HT endógena. O estudo que investigou este fator de risco utilizou pacientes que também faziam uso dos IMAOs, fármacos que compõem o segundo mecanismo para

¹ Ilustração feita através das ferramentas de design gráfico do site BioRender®. Disponível em: <https://biorender.com/>

a ocorrência da SS (OATES; SJOERDSMA, 1960). Desta forma, não se pode excluir uma interação entre estes fatores levando à SS.

2° - Inibição da MAO: ao inibir a MAO, a 5-HT consegue ser mais uma vez armazenada nas vesículas do neurônio pré-sináptico, e, posteriormente liberada na fenda sináptica para exercer novamente sua função, permitindo um maior tempo de ação (BALDO; ROSE, 2020);

3° - Promoção da liberação de 5-HT: algumas substâncias ilícitas, como a anfetamina, 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e cocaína, podem promover a liberação da 5-HT na fenda sináptica, e desta maneira propiciar o aparecimento da síndrome (ISBISTER; BUCKLEY, 2005a). Também foi descrito que a levodopa pode ser descarboxilada em dopamina (DA) nos neurônios *serotoninérgicos*, e, portanto, competir com a 5-HT pelo VMAT, sendo liberada na fenda sináptica junto com a 5-HT. Além disso, essa DA pode dificultar a entrada ou saída de 5-HT através do SERT (MIGUELEZ *et al.*, 2016; SANDYK, 1986);

4° e 5° - Receptores pós-sinápticos: O quarto e quinto mecanismos dependem da interação da 5-HT, ou de fármacos agonistas ou antagonistas, com seus receptores pós-sinápticos. Também podem ocorrer através do aumento da disponibilidade de 5-HT na fenda (também feita através da ação de fármacos) (BALDO; ROSE, 2020; RACZ *et al.*, 2018);

6° - Bloqueio do SERT: outra maneira de permitir um prolongamento da ação da 5-HT na fenda sináptica é inibindo sua recaptação para o interior do neurônio pré-sináptico, através do bloqueio do SERT (BALDO; ROSE, 2020).

1.3.2 Receptores da 5-HT envolvidos na SS

Os sintomas que caracterizam a SS podem ser relacionados, principalmente, ao agonismo e/ou antagonismo de dois subtipos de receptores: 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} (BALDO; ROSE, 2020; ISBISTER; BUCKLEY, 2005a; NISIJIMA *et al.*, 2001).

Não há apenas um receptor que seja o causador da sintomatologia da SS, porém, os receptores 5-HT_{1A} parecem contribuir para alguns sintomas como mioclonia, hiperreflexia, alterações no tônus vasomotor, ansiedade, aumento da taxa

respiratória e hiperatividade (BOYER; SHANNON, 2005; ISBISTER; BUCKLEY, 2005a).

Este receptor tem sido associado a vários comportamentos condizentes com a SS em ratos e camundongos, tais como: cauda de Straub, andar para trás, pisar com as patas dianteiras, balançar a cabeça, tremor, abdução dos membros posteriores (HABERZETTL; FINK; BERT, 2014; YAMADA; SUGIMOTO; HORISAKA, 1988). Sendo que esses comportamentos aparecem de forma mais contundente em camundongos que possuem uma expressão exagerada de 5-HT_{1A} (BERT *et al.*, 2006).

Outro receptor que também parece estar intimamente relacionado à síndrome são os receptores 5-HT_{2A}. O aparecimento dos sintomas mais graves da SS podem estar relacionados ao agonismo desses receptores, pois esta estimulação pode causar agregação plaquetária, broncoconstrição, vasoconstrição (e consequente hipertensão), e as mudanças comportamentais e cognitivas características da SS (BOYER; SHANNON, 2005; ENER *et al.*, 2003; PYTLIAK *et al.*, 2011; SCOTTON *et al.*, 2019).

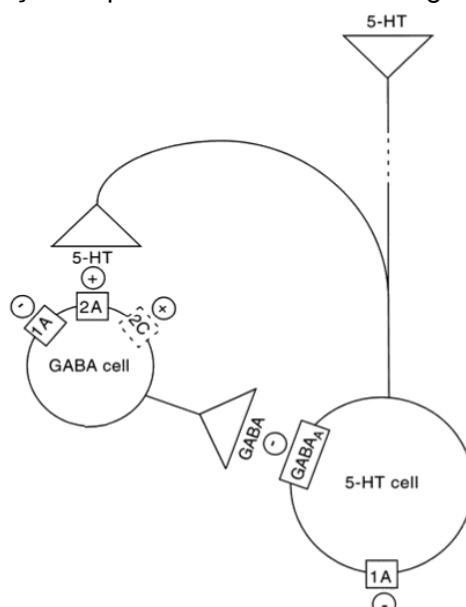
Este receptor também tem sido relacionado a hipertermia associada à SS em modelos animais. A administração do antipsicótico olanzapina (ação antagonista em receptores 5-HT_{2A}) em um modelo animal de SS (ratos Wistar tratados com fluoxetina 10mg/kg + tranilcipromina 3,5mg/kg) impediu o aparecimento da hipertermia, o que apoia a hipótese do envolvimento destes receptores com a ação sobre a temperatura corpórea (NIKOLOV; BOGDANOV, 2020).

Por outro lado, o antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} também parece ter uma associação com o aparecimento da síndrome, conforme mostram vários relatos de casos (HAMILTON; MALONE, 2000; DUGGAL; FETCHKO, 2002; MARLOWE; SCHIRGEL, 2006; KOHEN, GORDON; MANU, 2007). Em um estudo publicado no ano de 2018, utilizando uma abordagem de bioinformática, com o Sistema de Notificação de Reações Adversas do FDA - FAERS, e dados de farmacocinética provenientes da literatura, foi demonstrado que os antipsicóticos de segunda geração, quando associados aos ISRS, ou seja, o antagonismo de receptores 5-HT_{2A} combinado ao agonismo dos receptores 5-HT_{1A}, podem ser um importante mecanismo para o aparecimento da SS em pacientes em uso destas duas classes de fármacos (RACZ *et al.*, 2018).

Estes dois receptores são extensivamente coexpressos no córtex pré-frontal (CPF) (ARTIGAS, 2013; BARNES *et al.*, 2021; CELADA *et al.*, 2004; ZIĘBA *et al.*, 2022). Na presença isolada da inibição do SERT, haverá um aumento da 5-HT no CPF. Isto ocasionará um efeito excitatório pela ativação dos receptores 5-HT_{2A}, e um efeito inibitório causado pela ativação dos receptores 5-HT_{1A} nos neurônios piramidais, que possuem projeções para outras áreas corticais, além de áreas subcorticais como o sistema límbico (ARTIGAS, 2013; CELADA *et al.*, 2004). Ao somar a presença dos antagonistas dos receptores 5-HT_{2A} neste cenário, teremos um aumento da neurotransmissão mediada pelos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos modificando, portanto, o controle feito pelo CPF nas redes corticolímbicas (ARTIGAS, 2013; CELADA *et al.*, 2004; MAREK *et al.*, 2005).

Além do mais, o antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} parece estar relacionado ao aumento da neurotransmissão serotoninérgica, por meio da inibição dos interneurônios gabaérgicos inibitórios no núcleo dorsal da rafe (LIU; JOLAS; AGHAJANIAN, 2000). Nesta hipótese, conforme demonstrado na figura 3, os interneurônios gabaérgicos localizados no núcleo dorsal da rafe e substância cinzenta periaquedutal são estimulados pela 5-HT através dos receptores 5-HT_{2A/2C} e inibidos pelos receptores 5-HT_{1A} também ali presentes. Esta ativação promove a liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) que inibe a estimulação do neurônio serotoninérgico subsequente, bloqueando a liberação de 5-HT. Quando é administrado um antagonista dos receptores 5-HT_{2A/2C}, a 5-HT irá se ligar apenas aos receptores 5-HT_{1A}, esta ligação promove a inibição do interneurônio gabaérgico, que não liberará GABA, e consequentemente, promoverá a liberação da 5-HT pelo neurônio serotoninérgico (LIU; JOLAS; AGHAJANIAN, 2000).

Figura 3. Representação esquemática do feedback negativo no circuito GABA e 5-HT



Fonte: Liu, Jolas e Aghajanian (2000).²

Em um experimento utilizando ratos machos Sprague-Dawley, conseguiu-se produzir um modelo de SS (que para animais se utiliza o termo “síndrome comportamental”), através de substâncias que possuem uma forte afinidade pelos receptores 5-HT_{1A}: a 8-OH-DPAT e a gepirona (BACKUS; SHARP; GRAHAME-SMITH, 1990). Após a indução da síndrome comportamental, esses animais foram tratados com antagonistas inespecíficos dos receptores 5-HT₂/5-HT_{1C} (ritanserina, ICI 170.809, e cetanserina), sendo possível observar que o bloqueio causado por esses agentes aumentou o aparecimento da síndrome comportamental (BACKUS; SHARP; GRAHAME-SMITH, 1990). Os autores sugerem que uma possível explicação para este fenômeno é que a 5-HT exerce um efeito inibitório nas funções dos receptores 5-HT_{1A} através dos receptores 5-HT₂, ou possivelmente pelos receptores 5-HT_{1C}, portanto o antagonismo destes receptores libera os receptores 5-HT_{1A} da influência inibitória (BACKUS; SHARP; GRAHAME-SMITH, 1990).

² Reproduzido de Brain Research, vol. 873, autores: Rongjian Liu, Thierry Jolas, George Aghajanian, “Serotonin 5-HT₂ receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus”, p. 34-45, 2000, com permissão da Elsevier.

A ativação dos receptores 5-HT₃ está relacionada aos sintomas como diarreia, náusea e dor abdominal na SS (TYERS; FREEMAN, 1992). Devido a esta característica, os fármacos antagonistas dos receptores 5-HT₃ tem um uso clínico no alívio de náuseas e vômitos, principalmente aquelas decorrentes do tratamento oncológico, conforme já relatado anteriormente. Alguns estudos têm relatado casos de SS associado ao uso destes antagonistas, mas o mecanismo exato ainda não foi elucidado (TURKEL; NADALA; WINCOR, 2001; DUGGAL; FETCHKO, 2002).

1.4 OCORRÊNCIA DA SS

A SS pode ocorrer por: a) overdose de um fármaco que aumente a disponibilidade de 5-HT na fenda sináptica, ou b) interação medicamentosa entre dois fármacos em doses terapêuticas (mais comum na prática clínica). Geralmente, nos casos em que a SS ocorre apenas com o uso de um fármaco, os sintomas são moderados e com melhor prognóstico, porém, quando é deflagrada por uma interação de dois ou mais fármacos, majoritariamente por IMAOs e ISRS, os sintomas são mais graves e podem causar a morte do indivíduo (ENER *et al.*, 2003; GILLMAN, 2006).

Além disso, outros neurotransmissores também parecem estar envolvidos no desenvolvimento da forma grave da SS (SCOTTON *et al.*, 2019). A 5-HT tem mostrado possuir efeito sobre a liberação de noradrenalina (NA) pelo hipotálamo em animais (DONE; SHARP, 1994). Ela também parece causar uma estimulação direta na liberação dos neurotransmissores GABA, glutamato e DA, pelos núcleos dorsais da rafe (OKATY; COMMONS; DYMECKI, 2019; SCOTTON *et al.*, 2019).

1.4.1 Fármacos associados à SS

Os fármacos associados à SS possuem interação com diversos receptores, que vão além de sua interação inicial desejada. Culbertson e colaboradores demonstraram, através do uso de uma ferramenta de bioinformática, alvos além daqueles descritos em bula, mostrando como essas interações são variadas e com níveis de afinidades diferentes. Como exemplo: a naratriptana mostrou possuir uma alta afinidade, com atividade agonista, pelos receptores da subfamília 5-HT₁, e afinidade moderada pelos receptores 5-HT_{2A} – 5-HT_{2C} – 5-HT₃ – 5-HT₇ (sem evidência sobre a atividade nestes

receptores ser agonista e/ou antagonista), além disso, este fármaco também mostrou possuir uma afinidade moderada ao SERT, conseguindo exercer uma atividade inibitória importante (CULBERTSON *et al.*, 2018). A partir desses achados foi possível categorizar os fármacos envolvidos na SS de acordo com suas atividades serotoninérgicas, formando os sete grupos descritos abaixo:

- Interação dupla – fármacos que inibem SERT e Transportadores da NA (NET);
- Interação tripla – fármacos que inibem SERT, NET e interagem com receptores muscarínicos;
- Interação mista – fármacos que interagem preferencialmente com SERT, porém, podem também interagir com vários outros receptores da 5-HT;
- Interação com 5-HT₁ – fármacos agonistas dos receptores da subfamília 5-HT₁;
- iMAO – fármacos que inibem a monoamino oxidase, e que em geral inibem as duas isoformas da enzima;
- Antipsicóticos atípicos – fármacos que antagonizam os receptores 5-HT_{2A} e podem interagir com vários receptores da 5-HT;
- Miscelânea – fármacos cujo mecanismo de ação causador da SS é indefinido.

Este estudo também evidenciou que a atividade antagonista adicional de alguns fármacos sobre os receptores muscarínicos parecem possuir maior capacidade em desenvolver a SS do que os fármacos com atuação somente em NET e SERT (CULBERTSON *et al.*, 2018).

De acordo com os dados encontrados na literatura, os fármacos que são capazes de desenvolver a SS sozinhos são: todos os ISRS e a nefazodona (BUCKLEY; DAWSON; ISBISTER, 2014; CULBERTSON *et al.*, 2018; MACKAY; DUNN; MANN, 1999). Já os antagonistas dos receptores 5-HT₃ e 5-HT_{2A}, e os opióides, podem causar a SS quando usados concomitantemente com qualquer antidepressivo.

Alguns fármacos, como o lítio, não possuem afinidade ou atividade confirmada em nenhum dos receptores serotoninérgicos, no entanto, existem alguns relatos de casos de SS associada ao uso do lítio (OHMAN; SPIGSET, 1993). O lítio parece exercer um aumento na liberação de 5-HT, além de também aumentar a sensibilidade

dos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos (TREISER, et al., 1981; GOODWIN, et al., 1986).

Outro fármaco que não possui atividade conhecida sobre os receptores serotoninérgicos, porém apresenta vários relatos de casos associando à SS, é o metilfenidato. Alguns trabalhos relatam sua interação com os ISRS aumentando a eficácia do tratamento antidepressivo, e em alguns casos culminando na SS (ISHII *et al.*, 2008; PARK; JUNG, 2010; XUE; ICKOWICZ, 2021). Este fármaco parece possuir uma atividade sobre a liberação de 5-HT (KUCZENSKI; SEGAL, 1997), e uma afinidade considerável pelos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2B}, no entanto, a atividade sobre esses receptores ainda não foi esclarecida (MARKOWITZ et al., 2007). Na tabela 1 relacionamos os fármacos já associados ao desenvolvimento da SS.

Tabela 1. Fármacos associados à SS

Mecanismo	Fármacos associados com a SS
Aumento da síntese de 5-HT	Suplemento alimentar: triptofano
Inibição do metabolismo de 5-HT	IMAOs: selegilina, rasagilina, tranilcipromina, linezolida (antibiótico), azul de metileno.
Aumento da liberação de 5-HT	Anfetamina e derivados: anfetamina, metilfenidato, cocaína, MDMA. Lítio*
Agonismo dos receptores 5-HT₁	Triptanas: sumatriptana, naratriptana, rizatriptana, Opióides: fentanila, meperidina, sufentanila. Antidepressivos e estabilizadores do humor: mirtazapina, trazodona, lítio*
Antagonismo dos receptores 5-HT_{2A}	Antipsicóticos de segunda geração: quetiapina, risperidona, olanzapina, clozapina, aripiprazol e ziprasidona. Antidepressivo: nefazodona
Inibição da recaptação da 5-HT (SERT) da fenda sináptica	ISRS: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina. Inibidores da Recaptura de 5-HT e NA (IRSN): venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina. Antidepressivos Tricíclicos (ADT): amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina. Antidepressivo multimodal: vortioxetina. Opióides: meperidina, metadona, tramadol, codeína, oxicodona e morfina. Antagonistas dos receptores 5-HT ₃ : ondansetrona e granisetrona. Antidepressivos e outras classes: trazodona, nefazodona e ciclobenzaprina.

Fármacos associados à síndrome serotoninérgica de acordo com os seus respectivos mecanismos de ação. *Lítio - como explicado anteriormente no texto, não parece possuir ação comprovada sobre os receptores serotoninérgicos. Fonte: Adaptado de BEACKLEY, KAYE e KAYE (2015); BUCKLEY, DAWSON e ISBISTER (2014); CULBERTSON et al. (2018); RACZ et al. (2018); RICKLI et al. (2017); SCOTTON et al. (2019); TALTON (2020).

1.4.2. Condições clínicas associadas à SS

O risco de desenvolver a SS parece estar associado à presença de doenças renais que podem predispor o paciente, devido a deficiência na depuração do fármaco, que circula por mais tempo no organismo do indivíduo. Como foi o caso em um paciente dependente de hemodiálise que desenvolveu SS quase fatal usando apenas 25 mg diários de sertralina (CHANDER; SINGH; MUKHIYA, 2011).

Alguns estudos têm demonstrado que há um aumento da 5-HT circulante em pacientes com doenças cardiovasculares como hipertensão (CALVI *et al.*, 2021; SINGH *et al.*, 2013), trombose (ENER *et al.*, 2003; VIKENES; FARSTAD; NORDREHAUG, 1999), infarto do miocárdio e aterosclerose coronariana (MAROTEAUX; KILIC, 2019; VIKENES; FARSTAD; NORDREHAUG, 1999), e em pacientes que fazem uso de tabaco (LOWERY *et al.*, 2017). Isto explica a inclusão, em nosso estudo, dessas condições clínicas como possíveis fatores de risco para pacientes que façam, concomitantemente, o uso de algum dos fármacos descritos na tabela 1.

O metabolismo hepático é conhecido por ter um importante papel no desenvolvimento de diversas interações medicamentosas. O citocromo P450 (CYP450) é uma família de isoenzimas oxidativas, que estão localizadas nos microssomas de vários tecidos, principalmente fígado e intestinos, sendo responsáveis pela metabolização de vários fármacos. Os fármacos envolvidos na SS são metabolizados, principalmente, pelas isoenzimas CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 do citocromo P450 (LORENZINI *et al.*, 2012; OGU; MAXA, 2000; PIATKOV, 2017).

Alterações no DNA das isoenzimas CYPs são frequentes, pois seus genes são extremamente polimórficos. Alguns pacientes possuem polimorfismos nesses genes que os tornam “metabolizadores lentos” ou “metabolizadores rápidos”, dependendo do tipo de alteração genética. Os metabolizadores normais possuem alelos homozigotos do tipo selvagem e uma capacidade enzimática normal; os

metabolizadores lentos, possuem alelos homozigotos que levam à perda de função e não possuem enzimas ativas; os metabolizadores intermediários possuem uma capacidade enzimática reduzida, mas ainda funcionante; os metabolizadores ultrarrápidos possuem uma capacidade enzimática acima do normal (MILOSAVLJEVIĆ *et al.*, 2021; ZHOU; INGELMAN-SUNDBERG; LAUSCHKE, 2017).

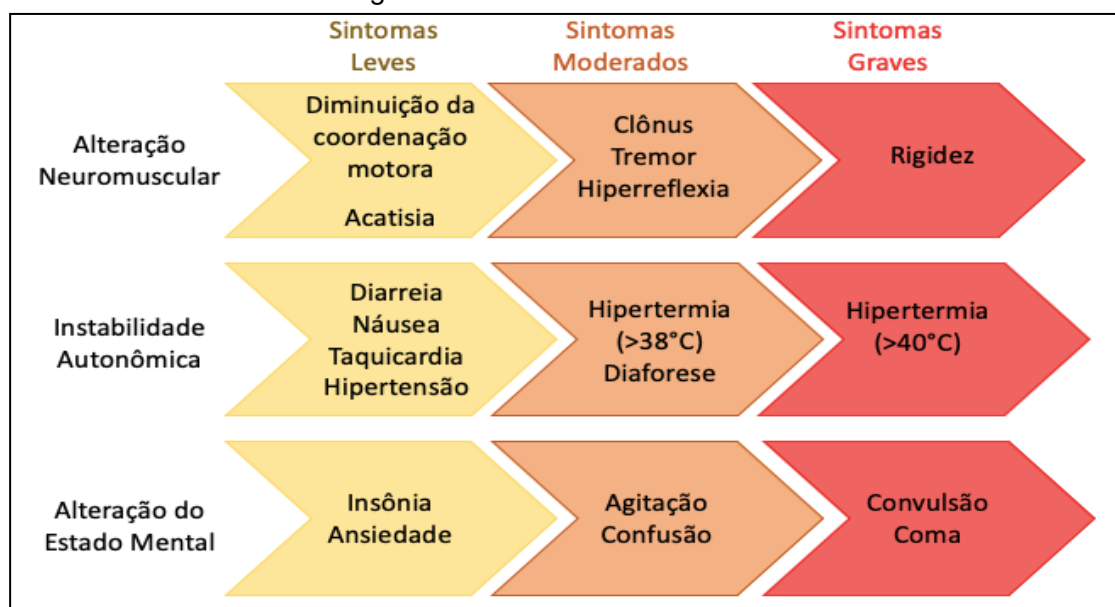
Os polimorfismos que mais importam para a SS são aqueles que tornam os indivíduos “metabolizadores lentos”, já que estes não conseguem inativar os fármacos de maneira eficiente, causando níveis séricos tóxicos (OGU; MAXA, 2000; PIATKOV, 2017).

Alguns fatores contribuem para a ocorrência de variações naturais na metabolização realizada por essas isoenzimas, como idade, sexo, e algumas doenças. Uma atenção especial deve ser dispensada aos pacientes idosos, estes devem ter a SS como um diagnóstico diferencial para os casos de alterações do status mental (OGU; MAXA, 2000).

1.5 DIAGNÓSTICO

Como ilustrado na figura 4, os sintomas podem ocorrer de forma leve, até formas severas potencialmente fatais. Os sintomas leves podem ser facilmente ignorados por serem parecidos com os sintomas de uma gripe (BOYER; SHANNON, 2005).

Figura 4 – Sinais e sintomas da SS



Sinais e sintomas da SS dentro do espectro de severidade, que começa com os sintomas suaves (amarelo), passando pelos moderados (laranja), e chegando aos sintomas severos (vermelho). Fonte: Criado com Biorender.com. Adaptado de Francescangeli *et al.* (2019) e Scotton, *et al.* (2019).

Por ser uma síndrome de diagnóstico puramente clínico, é essencial que se tenha um algoritmo de diagnóstico. Existem três sistemas de classificação diagnóstica disponíveis, onde todos tentam elencar os sintomas característicos da SS, são eles: i. *critérios de Sternbach*; ii. *critérios de Radomski*; e iii. *critérios de toxicidade por serotonina de Hunter* (WERNEKE *et al.*, 2016).

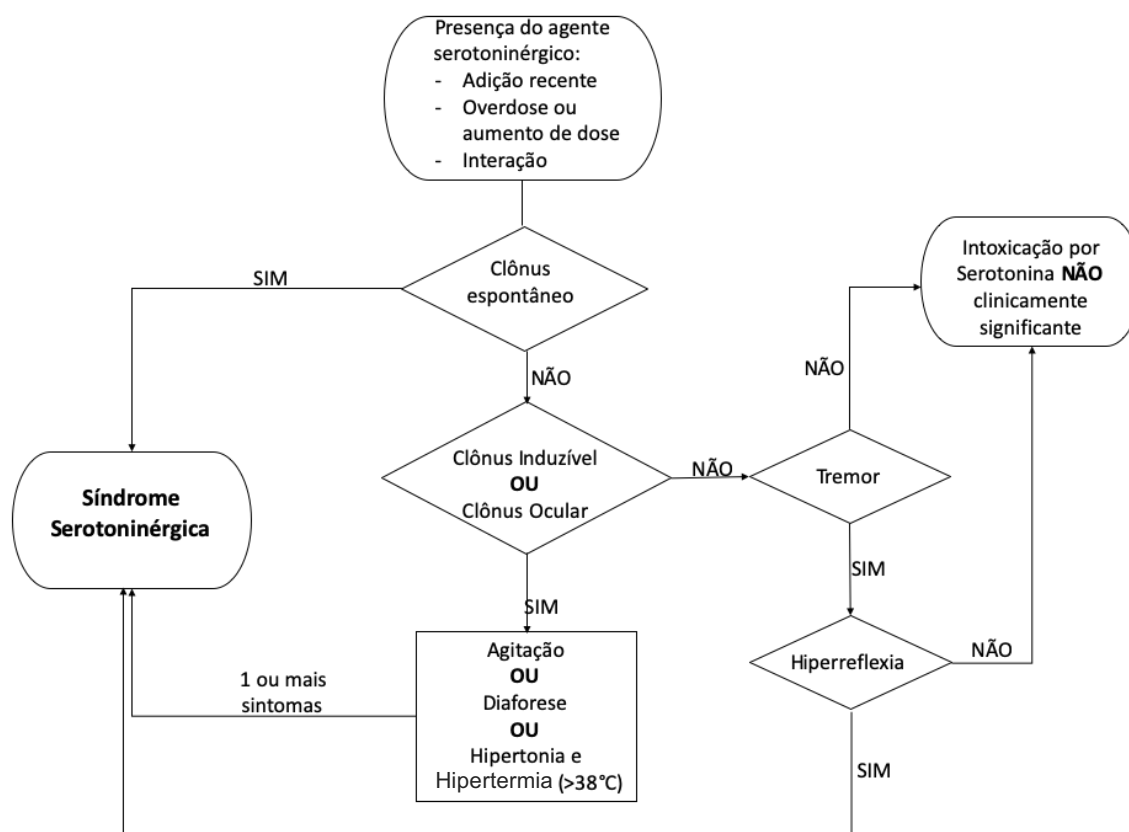
Em 1991, Sternbach propôs os primeiros critérios diagnósticos. Estes foram baseados nos sintomas mais notificados em 38 casos reportados com pacientes apresentando sintomas severos (STERNBACH, 1991). Porém, estes sintomas podem ser observados em diversas outras condições clínicas, podendo acusar falso positivo para SS (DUNKLEY *et al.*, 2003).

O segundo sistema de classificação foi desenvolvido por Radomski e colaboradores em 2000, através de uma revisão de 24 casos adicionais aos analisados por Sternbach, no período de 1991 a 1995. Nesta classificação, os casos foram divididos em: a) estado moderado de problemas relacionados à 5-HT; b) SS; c) estado tóxico (RADOMSKI *et al.*, 2000). Contudo, esta ferramenta de classificação, assim como a de Sternbach, também pode gerar resultado falso positivo por não abranger sintomas mais sensíveis à SS.

Os *critérios de toxicidade por serotonina de Hunter* foram desenvolvidos a partir de dados coletados de uma unidade regional de toxicologia chamada “*Hunter Area Toxicology Service*” (HATS), que atende toda a população da divisão de Hunter - Austrália. Todos os pacientes admitidos no HATS, no período de janeiro 1987 a novembro de 2002, que foram diagnosticados com overdose por apenas um fármaco serotoninérgico, foram incluídos no estudo, resultando em um total de 473 casos (DUNKLEY *et al.*, 2003).

Com base nos sintomas (estatisticamente significantes) apresentados por esses pacientes, foi definido o algoritmo diagnóstico, exemplificado na figura 5 em forma de fluxograma. Este algoritmo possui uma sensibilidade de 85%, e uma especificidade de 97%, em comparação aos *critérios de Sternbach* (DUNKLEY *et al.*, 2003; WERNEKE *et al.*, 2016).

Figura 5. Critérios de toxicidade por serotonina de Hunter



Fonte: adaptado de DUNKLEY *et al.* (2003).

No entanto, apesar da aparente superioridade dos *critérios de Hunter*, e este ser considerado como padrão ouro para o diagnóstico da SS, não há um consenso oficial sobre qual critério deve ser utilizado, pois o algoritmo foi desenvolvido a partir de casos de overdose por um agente serotoninérgico, e isto pode torná-lo menos recomendável para diagnosticar os casos em que não há excesso de dose (UDDIN *et al.*, 2017; WERNEKE *et al.*, 2016). A tabela 2 fornece um comparativo entre os critérios diagnósticos existentes. O trabalho de Culbertson e col. (2018) sugere que a menor especificidade do *critério diagnóstico de Sternbach* possa ser interessante para detectar casos leves e moderados, e o *critério de Hunter* para as manifestações graves da SS (CULBERTSON *et al.*, 2018).

Tabela 2 – Comparativo entre os critérios de Sternbach, Radomski e Hunter.

Sternbach	Radomski		Hunter
Ocorrência de pelo menos 3 dos sintomas abaixo + coincidência com a adição ou aumento de dose de um agente serotoninérgico conhecido (dentro de um regime terapêutico estabelecido)	Ocorrência de pelo menos 4 sintomas menores OU 3 sintomas maiores + 2 sintomas menores. Coincidência com a adição ou aumento de dose de um agente serotoninérgico conhecido (dentro de um regime terapêutico estabelecido)		Ocorrência de 1 sintoma ou uma constelação de sintomas + presença de um agente serotoninérgico
Modificação do status mental (confusão, mania)	Maior	Menor	Clônus espontâneo
Agitação	Mental		Clônus induzível E agitação OU diaforese
Mioclonia	Comprometimento da consciência	Inquietação	Clônus ocular E agitação OU diaforese
Hiperreflexia	Humor elevado	Insônia	Tremor E hiperreflexia
Diaforese	Semicoma/ Coma		Hipertonia E temperatura > 38°C E clônus ocular OU clônus induzível
Tremor	Neurológico		
Calafrios	Mioclonia	Descoordenação motora	
Febre	Tremor	Pupilas dilatadas	
Descoordenação motora	Calafrios	Acatisia	
Diarreia	Rigidez		
	Hiperreflexia		
	Vegetativo		
	Febre	Taquicardia	
	Sudorese	Taquipneia	
		Diarréia	
		Hipo/ Hipertensão	
- Outra etiologia descartada (ex. infecção, substância de abuso, etc); - Um fármaco neuroléptico não foi iniciado, ou com dose aumentada, antes do início dos sinais e sintomas acima	- As características clínicas não são integrantes do transtorno psiquiátrico subjacente anterior ao início do agente serotoninérgico; - Outra etiologia descartada (ex. infecção, substância de abuso, etc); - Um fármaco neuroléptico não foi iniciada, ou não teve a dose aumentada antes do início dos sinais e sintomas acima		

Fonte: adaptado de DUNKLEY *et al.* (2003); RADOMSKI *et al.* (2000); STERNBACH (1991).

1.5.1 Diagnóstico Diferencial

A SS possui sintomas que podem ser facilmente confundidos com outras síndromes e infecções, tais como a meningite e a encefalite (BOYER; SHANNON, 2005). Mudanças no estado mental, por exemplo, são compostas por sintomas que também são observados na abstinência ao álcool e drogas (ATTAR-HERZBERG *et al.*, 2009; FRANCESCANGELI *et al.*, 2019).

A tabela 3, que compara as síndromes e condições clínicas que mais podem gerar dúvidas no momento do diagnóstico, deixa evidente que a hiperreflexia é um sintoma único para a SS, como defende o *critério de Hunter*, e que este pode ser um diferencial; no entanto, não são todos os pacientes que irão apresentar este sintoma, que parece estar relacionado ao agonismo dos receptores 5-HT_{1A} (SCOTTON *et al.*, 2019; WERNEKE *et al.*, 2016).

Tabela 3 – Comparação entre a SS e outras síndromes.

Síndrome	Agente Causador	Sinais Vitais	Status Mental	Outros sintomas clínicos
Síndrome Serotoninérgica	Fármacos serotoninérgicos	Hipertermia (>40°C), taquicardia, hipertensão, e taquipneia	Delirium, agitação, e coma	Hiperatividade neuromuscular (tremor, mioclonia, hiperreflexia, clônus), diaforese e sons de hiperatividade intestinal
Síndrome Neuroléptica Maligna	Antagonistas dopaminérgicos e ausência de DA	Hipertermia (>41,1°C), taquicardia, hipertensão, e taquipneia	Delirium, agitação	Hiperatividade neuromuscular (rigidez e bradicinesia), sons intestinais hipoativos
Síndrome Anticolinérgica	Agentes anticolinérgicos	Hipertermia (<38,8°C), taquicardia, hipertensão (leve), e taquipneia	Hiper-vigilância, agitação, alucinação, delirium com resmungos, e coma	Tônus muscular e reflexos normais, retenção urinária, sons intestinais hipoativos, pele e mucosas secas
Hipertermia Maligna	Anestésicos inalatórios e bloqueadores neuromusculares despolarizantes (succinilcolina)	Hipertermia (pode ser maior que 43°C), taquicardia, hipertensão, e taquipneia	Agitação	Rigidez do tipo rigor-mortis, hiporreflexia, pele com sinais de rubor e cianose, sons intestinais hipoativos

Comparativo de síndromes com sintomas muito próximos aos da SS que podem dificultar o diagnóstico médico. Adaptado de BOYER e SHANNON (2005) e SCOTTON et al. (2019).

Cerca de 50% dos pacientes apresentam sintomas relacionados ao aumento da atividade neuromuscular tais como: tremor, hiperreflexia, hipertonia, mioclonia, ataxia, entre outros (ALUSIK *et al.*, 2014). Os sintomas relacionados à instabilidade autonômica estão presentes em 40% dos pacientes, e incluem: taquicardia, taquipneia, diarreia, diaforese, elevação da temperatura corpórea, entre outros (DUNKLEY *et al.*, 2003). Adicionalmente, 40% dos pacientes com a SS apresentam mudanças comportamentais, dentre elas: agitação, confusão mental, delirium, e o mais grave, coma (IQBAL *et al.*, 2012).

Na tabela 2 podemos observar que, primeiramente deve ser analisado se o paciente está utilizando algum agente serotoninérgico (introdução recente na terapêutica ou aumento de dose), e se os sintomas tiveram início, no mínimo, 24h depois da modificação na terapêutica (DUNKLEY *et al.*, 2003; RADOMSKI *et al.*, 2000; STERNBACH, 1991).

Por isso, é fundamental considerar, não somente os sintomas, mas também quais as classes de fármacos que este paciente está fazendo uso, e quando iniciaram os sintomas. Descartar um possível caso de SS porque os sintomas não atendem ao *critério de Hunter*, pode ser uma decisão nociva e potencialmente menos segura para o paciente (UDDIN *et al.*, 2017; WERNEKE *et al.*, 2016).

1.6 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O primeiro e principal tratamento da síndrome é a remoção do agente serotoninérgico causador. Os sintomas da SS desaparecem em 70% dos casos de forma espontânea, apenas com a retirada do(s) fármaco(s) envolvidos. O nível de suporte adicional será dado conforme a gravidade dos sintomas que o paciente apresenta (Figura 4), sendo que em geral, 40% dos pacientes acabam necessitando de cuidados intensivos, e 25% destes precisam de medidas drásticas como a intubação orotraqueal (ENER *et al.*, 2003; MILLS, 1997; UDDIN *et al.*, 2017).

Alguns casos leves, além da retirada dos agentes serotoninérgicos, também necessitam do uso de benzodiazepínicos para a melhora da acatisia e ansiedade. Os benzodiazepínicos também podem ser usados nos casos em que o paciente apresenta mioclonia, rigidez muscular e convulsão. Os beta-bloqueadores – propranolol e pindolol – também bloqueiam receptores 5-HT_{1A}, portanto, podem ser de grande ajuda para os casos moderados onde há hipertensão (BALDO; ROSE, 2020; UDDIN *et al.*, 2017).

Nos casos mais graves da SS, que são considerados uma emergência médica, alguns autores defendem o uso da ciproheptadina (um antagonista não seletivo dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}). Esse tratamento tem o propósito de neutralizar o excesso de 5-HT na fenda sináptica (BAIGEL, 2003; GILLMAN, 1999; MCDANIEL, 2001; THUMTECHO; WAINIPITAPONG; SUTEPARUK, 2021). Porém, alguns pesquisadores apontam que não há diferença significativa no resultado do tratamento com ciproheptadina, se comparado ao tratamento de suporte sem este antagonista (BALDO; ROSE, 2020; PRAKASH *et al.*, 2019; RACZ *et al.*, 2018).

É importante ressaltar também que, como descrito inicialmente, a maioria dos casos tem resolução espontânea, porém atualmente temos apresentações comerciais de liberação lenta que podem mudar essa estimativa. Ademais, é necessário sempre considerar o tempo de meia-vida dos fármacos envolvidos, e se seus metabólitos possuem efeito terapêutico (SCOTTON *et al.*, 2019).

A principal forma de prevenção da SS é o conhecimento de seus possíveis agentes causadores e de sua sintomatologia por toda equipe assistencial, pelos médicos e pelos pacientes (ATTAR-HERZBERG *et al.*, 2009; BOYER; SHANNON, 2005; LAWRENCE; ADRA; GILLMAN, 2006). Em 1999, Mackay, Dunn e Mann reportaram que 85% dos médicos de toda a Inglaterra que prescreveram a nefazodona no período de um ano (1996-1997), não estavam familiarizados com a SS como um diagnóstico clínico (MACKAY; DUNN; MANN, 1999).

Em outro estudo publicado no ano de 2009, também foi observada uma falta de conscientização médica, onde sete casos de SS foram diagnosticados inicialmente de maneira errada (devido a sintomatologia apresentada) no serviço de emergência de um hospital em Israel. Posteriormente, quando os pacientes apresentaram sintomas mais clássicos da síndrome (e mais graves), como clônus e hiperreflexia, é que houve o diagnóstico correto (ATTAR-HERZBERG *et al.*, 2009). O que demonstra como o desconhecimento pode ser prejudicial, pois se os profissionais não estiverem

atentos à SS, além de não relacionar os sintomas, o paciente não será devidamente orientado; portanto, os casos leves e moderados evoluirão naturalmente aumentando a gravidade da síndrome.

A falta de conhecimento sobre a SS e seus agentes causadores foi evidenciado em um estudo que avaliou as respostas de 150 médicos neurologistas indianos em critérios como: quais fármacos podem causar a SS e quais seriam seus principais sintomas, e apenas 17% elencaram o clônus como o sintoma específico, e somente 31% lembravam que os *critérios de Hunter* são utilizados para diagnosticar a SS (PRAKASH *et al.*, 2020).

1.7 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Devido a falta da conscientização médica sobre a SS, sua real incidência é desconhecida e de difícil mensuração (ATTAR-HERZBERG *et al.*, 2009; PRAKASH *et al.*, 2020; WERNEKE *et al.*, 2016). Em 2017, o “Toxic Exposure Surveillance System”³ reportou 57.254 casos de exposição aos ISRS nos EUA (dos quais 24.819 ou 43,3% dos casos foram exposições únicas) sendo que 5 ou 0,009% desses casos culminaram em morte (GUMMIN *et al.*, 2018).

Um estudo de coorte retrospectivo feito com informações obtidas de dois bancos de dados dos EUA (Veterans Health Administration – VHA e Intercontinental Marketing Services PharMetrics Plus - IMS), no período de quatro anos (2009 - 2013), demonstrou que a incidência da SS em pacientes que utilizaram fármacos serotoninérgicos foi de 0,23% (NGUYEN *et al.*, 2017).

Em 2015, Koury e colaboradores analisaram todos os pacientes admitidos durante o período de 2012 e 2013 no Massachusetts General Hospital (Boston, EUA), que receberam fentanila associada a algum agente serotoninérgico. Eles encontraram uma incidência de 0,09% de SS nesses pacientes (quatro pacientes dentre 4.538 que receberam fentanila e outro agente serotoninérgico), e de 0,005% nos pacientes que receberam apenas fármacos serotoninérgicos (cinco pacientes com SS dentre

³ sistema que recebe as informações dos departamentos de emergência, de pacientes internados, e de consultórios médicos nos Estados Unidos da América (EUA).

107.507 que utilizaram algum agente serotoninérgico) (KOURY; TSUI; GULUR, 2015a).

Nos EUA, entre 1999 e 2010, a porcentagem de indivíduos utilizando algum antidepressivo aumentou de 6% para 10,4% (MOJTABAI; OLFSON, 2014). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS - 2017) o número mundial de pessoas com depressão aumentou 18,4% de 2005 a 2015. No Brasil, segundo a pesquisa nacional de saúde, no ano de 2019 10,2% ou 16,3 milhões de pessoas com mais de 18 anos sofriam com depressão (PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE, 2019).

Uma vez que a eficácia dos fármacos antidepressivos é considerada abaixo da ideal, associada ao lento desenvolvimento de novos fármacos nesta classe, conhecer o máximo sobre todos os aspectos dos fármacos já existentes se torna de suma importância (MILOSAVLJEVIĆ *et al.*, 2021).

Em resumo, os motivos que demonstram a necessidade de um maior entendimento sobre a SS são:

- a) a falta de conscientização médica;
- b) a gravidade dos sintomas que podem levar a morte do indivíduo;
- c) diversas interações medicamentosas que a podem desencadear;
- d) o aumento do uso de antidepressivos.

Considerando estes fatores, neste estudo verificaremos a incidência da SS nos pacientes que tiveram uma farmacoterapia que os predispussem à SS durante sua internação no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (HCFMUSP) durante o ano de 2019.

6 CONCLUSÃO

A incidência encontrada neste estudo indica que talvez a SS não seja uma síndrome tão rara quanto descrita na literatura, e que devido ao pouco conhecimento sobre ela e seus agentes causadores, acabe sendo subestimada. Isto serve de alerta aos médicos e profissionais da saúde, pois apesar desta condição clínica ser potencialmente fatal, é completamente evitável se todos estiverem atentos à farmacoterapia e aos primeiros sinais e sintomas.

O IPq do HCFMUSP é o centro de ensino, pesquisa e assistência em saúde mental e psiquiatria mais avançado do país, e mesmo assim nenhum dos casos relatados neste estudo teve a SS como diagnóstico ou hipótese diagnóstica. Isto nos faz refletir sobre o real quadro em outros locais, o que reforça a importância de estudos como este, associado à elaboração de material didático aos médicos em formação, e informativo aos que já estão atuando na área, com intuito de conscientização da importância da SS e de como preveni-la.

Além disso, apesar de os indivíduos deste estudo serem pacientes internados em um instituto psiquiátrico, o uso de antidepressivos tem aumentado na população mundial, o que nos leva a expandir a atenção sobre a síndrome. Isto, somado ao fato de que não há informação suficiente sobre sua fisiopatologia - o que dificulta ainda mais o seu diagnóstico - torna o uso de apenas um critério diagnóstico para sua detecção uma atitude temerária. Considerando que a SS é uma reação adversa a medicamentos, acreditamos que a escala de probabilidade de RAM de Naranjo seja uma ferramenta importante, que permitirá um diagnóstico mais preciso; que é a proposta do nosso novo algoritmo: unificar os critérios já estabelecidos à esta ferramenta, mundialmente utilizada, a fim de facilitar e apoiar o diagnóstico da SS.

Também observamos que outros neurotransmissores podem estar envolvidos com a patologia da síndrome, de uma maneira muito mais importante do que é considerado atualmente. Portanto, quanto maior o estímulo a vários alvos farmacológicos, maior a probabilidade de o indivíduo desenvolver a síndrome.

Por fim, o aparecimento da sintomatologia da síndrome em alguns pacientes, a despeito de outros em condições muito similares, nos leva a considerar a hipótese de que os fatores de risco possam ser polimorfismos que propiciem o aumento de 5-HT disponível na fenda sináptica. Para futuros estudos, acreditamos que a

investigação do envolvimento de mais de um tipo de polimorfismo (das CYPs, dos receptores 5-HT, da SERT e da MAO) possam nos trazer um maior esclarecimento sobre a SS.

REFERÊNCIAS

- ABDOLMALEKY, H. M.; FARAONE, S. V.; GLATT, S. J.; TSUANG, M. T. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 67, n. 1, p. 53–62, 2004.
- ABADIE, D.; ROUSSEAU, V.; LOGEROT, S.; COTTIN, J.; MONTASTRUC, J. L.; MONTASTRUC, F. Serotonin Syndrome: Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 35, n. 4, p. 382–388, 2015.
- ACHARYA, R.; KAFLE, S.; BASNET, S.; POUDEL, D.; GHIMIRE, S. Delayed onset serotonin syndrome in the setting of polypharmacy. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 11, n. 1, p. 76–78, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1834929>>.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5ª Edição. Porto Alegre: Editora Artmed, 2014. 948 p.
- ALUSIK, S.; KALATOVA, D.; PALUCH, Z.; REINEKE, E. L. Serotonin syndrome. **Neuroendocrinology Letters**, v. 35, n. 4, p. 414–418, 2014. Disponível em: <www.nel.edu>.
- ARTIGAS, F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 137, n. 1, p. 119–131, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.09.006>>.
- ATTAR-HERZBERG, D.; APEL, A.; GANG, N.; DVIR, D.; MAYAN, H. The serotonin syndrome: Initial misdiagnosis. **Israel Medical Association Journal**, v. 11, n. 6, p. 367–370, 2009.
- BACKUS, L. I.; SHARP, T.; GRAHAME-SMITH, D. G. central 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 100, p. 793–799, 1990.
- BAIGEL, G. D. Cyproheptadine and the treatment of an unconscious patient with the serotonin syndrome. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 20, n. 7, p. 575–588, 2003.
- BALDO, B. A.; ROSE, M. A. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. **British Journal of Anaesthesia**, v. 124, n. 1, p. 44–62, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.010>>.
- BARNES, N. M.; AHERN, G. P.; BECAMEL, C.; BOCKAERT, J.; CAMILLERI, M.; CHAUMONT-DUBEL, S.; CLAEYSEN, S.; CUNNINGHAM, K. A.; FONE, K. C.; GERSHON, M.; DI GIOVANNI, G.; GOODFELLOW, N. M.; HALBERSTADT, A. L.; HARTLEY, R. M.; HASSAINE, G.; HERRICK-DAVIS, K.; HOVIUS, R.; LACIVITA, E.; LAMBE, E. K.; LEOPOLDO, M.; LEVY, F. O.; LUMMIS, S. C. R.; MARIN, P.; MAROTEAUX, L.; MCCREARY, A. C.; NELSON, D. L.; NEUMAIER, J. F.; NEWMAN-

TANCREDI, A.; NURY, H.; ROBERTS, A.; ROTH, B. L.; ROUMIER, A.; SANGER, G. J.; TEITLER, M.; SHARP, T.; VILLALÓN, C. M.; VOGEL, H.; WATTS, S. W.; HOYER, D. International union of basic and clinical pharmacology. Cx. Classification of receptors for 5-hydroxytryptamine; pharmacology and function. **Pharmacological Reviews**, v. 73, n. 1, p. 310–520, 2021.

BARNES, N. M.; SHARP, T. A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**, v. 38, p. 1083-1152, 1999. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/neuropharm>.

BERGER, M.; GRAY, J. A.; ROTH, B. L. The expanded biology of serotonin. **Annual Review of Medicine**, v. 60, p. 355–366, 2009.

BERT, B.; FINK, H.; HÖRTNAGL, H.; VEH, R. W.; DAVIES, B.; THEURING, F.; KUSSEROW, H. Mice over-expressing the 5-HT_{1A} receptor in cortex and dentate gyrus display exaggerated locomotor and hypothermic response to 8-OH-DPAT. **Behavioural Brain Research**, v. 167, n. 2, p. 328–341, 2006.

BINDER, A. K.; HAYDEK, J. P.; PARIHAR, S.; MODLIN, C. E.; TANNU, M.; ALDREDGE, A.; SUEBLINVONG, V. Slow on the Uptake, Progression to Heartbreak. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, v. 8, 2020.

BLONDEL, O.; GASTINEAU, M.; DAHMOUNE, Y.; LANGLOIS, M.; FISCHMEISTER, R. Cloning, expression, and pharmacology of four human 5-hydroxytryptamine 4 receptor isoforms produced by alternative splicing in the carboxyl terminus. **Journal of Neurochemistry**, v. 70, n. 6, p. 2252-2261, 1998.

BOYER, E. W.; SHANNON, M. Current concepts: The serotonin syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 11, p. 1112–1120, 2005.

BRANDL, E. J.; KENNEDY, J. L.; MÜLLER, D. J. Pharmacogenetics of antipsychotics. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 59, n. 2, p. 76–88, 2014.

BUCKLEY, N. A.; DAWSON, A. H.; ISBISTER, G. K. Serotonin syndrome. **BMJ (Online)**, v. 348, n. August 2015, 2014.

BUTTERFIELD, J. M.; LAWRENCE, K. R.; REISMAN, A.; HUANG, D. B.; THOMPSON, C. A.; LODISE, T. P. Comparison of serotonin toxicity with concomitant use of either linezolid or comparators and serotonergic agents: An analysis of Phase III and IV randomized clinical trial data. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 2, p. 494–502, 2012.

CALVI, A.; FISCHETTI, I.; VERZICCO, I.; BELVEDERI MURRI, M.; ZANETIDOU, S.; VOLPI, R.; COGHI, P.; TEDESCHI, S.; AMORE, M.; CABASSI, A. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, n. August, p. 1–18, 2021.

CANLI, T.; LESCH, K-P. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. **Nature Neuroscience**, v. 10, n. 9, p. 1103-1109, set. 2007.

CAROFF, S. N.; MANN, S. C. Neuroleptic malignant syndrome. **Medical Clinics of North America**, v. 77, n. 1, p. 185-202, jan. 1993. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30278-4](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30278-4)

CATES, L. N.; ROBERTS, A. J.; HUITRON-RESENDIZ, S.; HEDLUND, P. B. Effects of lurasidone in behavioral models of depression. Role of the 5-HT₇ receptor subtype. **Neuropharmacology**, v. 70, p. 211–217, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.01.023>>.

CAVALLAZZI, L. O.; GREZESIUK, A. K. Síndrome serotoninérgica associada ao uso de paroxetina: relato de caso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 57, n. 3B, p. 886–889, 1999.

CELADA, P.; PUIG, M. V.; AMARGÓS-BOSCH, M.; ADELL, A.; ARTIGAS, F. CRSN Symposium: Focus on Depression, Part II Symposium du CRSN: le point sur la dépression, deuxième partie receptors in depression. **Journal of Psychiatry Neuroscience JPN**, v. 29, n. 4, p. 252–265, 2004. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=446220&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

CHAN, B. S.; BECKER, T.; CHIEW, A. L.; ABDALLA, A. M.; ROBERTSON, T. A.; LIU, X.; ROBERTS, M. S.; BUCKLEY, N. A. Vasoplegic Shock Treated with Methylene Blue Complicated by Severe Serotonin Syndrome. **Journal of Medical Toxicology**, v. 14, n. 1, p. 100–103, 2018.

CHANDER, W. P.; SINGH, N.; MUKHIYA, G. K. Serotonin syndrome in maintenance haemodialysis patients following sertraline treatment for depression. **Journal of Indian Medical Association**, v. 109, n. 1, p. 36-37, jan. 2011.

CLEVENGER, J.; MCCABE, D. Development of severe serotonin syndrome from acute ingestion of vilazodone without co-ingestion. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 38, n. 5, p. 1045.e1-1045.e2, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.12.029>>.

COCKCROFT D. W.; GAULT M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 31, p. 31-41, 1976.

COOK, E.H.; FLETCHER, K.E.; WAINWRIGHT, M.; MARKS, N.; YAN, S.Y.; LEVENTHAL, B.L. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT₂ receptor: identity with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor. **Journal of Neurochemistry**, v. 63, p. 465-469, ago. 1994.

COOPER, J. M.; NEWBY, D. A.; WHYTE, I. M.; CARTER, G.; JONES, A. L.; ISBISTER, G. K. Serotonin toxicity from antidepressant overdose and its association with the T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor. **Pharmacogenomics Journal**, v. 14, n. 4, p. 390–394, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2013.47>>.

CULBERTSON, V. L.; RAHMAN, S. E.; BOSEN, G. C.; CAYLOR, M. L.; ECHEVARRIA, M. M.; XU, D. Implications of Off-Target Serotonergic Drug Activity: An Analysis of Serotonin Syndrome Reports Using a Systematic Bioinformatics Approach. **Pharmacotherapy**, v. 38, n. 9, p. 888–898, 1 set. 2018.

DEAN-PACCAGNELLA, R. C.; CREED, M.; KAKOLLU, M.; GOPALA PILLAI, S. K. Hyperthermia and Rigidity Following Overdose of an Unknown Drug; A Case Report and Literature Review. **Bulletin of Emergency and Trauma**, v. 6, n. 3, p. 249–252, 2018.

DEBELJAK, T.; KORES PLESNIČAR, B. Distinguishing between Neuroleptic Malignant Syndrome and Serotonin Syndrome in Polypharmacy: An Overview with a Case Report. **Psychiatria Danubina**, v. 33, n. part III, p. 1227–1229, 2021.

DEBRUYNE, D.; COQUEREL, A. Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 40, n.6, p. 441-472, 2001. DOI: 10.2165/00003088-200140060-00005

DELAY, J.; PICHOT, P.; LEMPERIERE, T.; ELISSALDE, B.; PEIGNE, F. [A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses]. *Annales Médico-Psychologiques*, Paris, v. 118, n. 1, p. 145-152, janv. 1960.

DONE, C. J.; SHARP, T. Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. *Neuropharmacology*, v. 33, p. 411-421, abr. 1994.

DIAZ-CAMAL, N.; CARDOSO-VERA, J. D.; ISLAS-FLORES, H.; GÓMEZ-OLIVÁN, L. M.; MEJÍA-GARCÍA, A. Consumption and occurrence of antidepressants (SSRIs) in pre- and post-COVID-19 pandemic, their environmental impact and innovative removal methods: A review. **Science of the Total Environment**, v. 829, 2022.

DOROOSHI, G.; ZOOFAGHARI, S.; MEAMAR, R. Serotonin toxicity following suicide with citalopram and lamotrigine: A rare case report and literature review. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, v. 9, n. 3, p. 158, 2020.

DUIGNAN, K. M.; QUINN, A. M.; MATSON, A. M. Serotonin syndrome from sertraline monotherapy. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 38, n. 8, p. 1695.e5-1695.e6, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.158487>>.

DUGGAL, H. S.; FETCHKO, J. Serotonin Syndrome and atypical antipsychotics. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 4, abr. 2002.

DUNKLEY, E. J. C.; ISBISTER, G. K.; SIBBRITT, D.; DAWSON, A. H.; WHYTE, I. M. The hunter serotonin toxicity criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. **QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians**, v. 96, n. 9, p. 635–642, 1 set. 2003.

EIDEN, L. E.; WEIHE, E. VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Annals of the New York Academy of Science*, v. 1216, p. 86-98, jan 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272013>> Acesso em: 29 jan. 2020.

ENER, R. A.; MEGLATHERY, S. B.; VAN DECKER, W. A.; GALLAGHER, R. M. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. **Pain Medicine**, v. 4, n. 1, p. 63–74, 2003.

FARINA, B.; MASSULLO, C.; DE ROSSI, E.; CARBONE, G. A.; SERRAINO, R.; IMPERATORI, C. Psychotropic medications sales during COVID-19 outbreak in Italy changed according to the pandemic phases and related lockdowns. **Public Health**, v. 201, p. 75–77, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.10.005>>.

FIDALGO, S.; IVANOV, D. K.; WOOD, S. H. Serotonin: from top to bottom. **Biogerontology**, v. 14, p. 21-45, 2013.

FINDEISEN, M.; ALLEN, T. L.; HENSTRIDGE, D. C.; KAMMOUN, H.; BRANDON, A. E.; BAGGIO, L. L.; WATT, K. I.; PAL, M.; CRON, L.; ESTEVEZ, E.; YANG, C.; KOWALSKI, G. M.; O'REILLY, L.; EGAN, C.; SUN, E.; THAI, L. M.; KRIPPNER, G.; ADAMS, T. E.; LEE, R. S.; GRÖTZINGER, J.; GARBERS, C.; RISIS, S.; KRAAKMAN, M. J.; MELLET, N. A.; SLIGAR, J.; KIMBER, E. T.; YOUNG, R. L.; COWLEY, M. A.; BRUCE, C. R.; MEIKLE, P. J.; BALDOCK, P. A.; GREGOREVIC, P.; BIDEN, T. J.; COONEY, G. J.; KEATING, D. J.; DRUCKER, D. J.; ROSE-JOHN, S.; FEBBRAIO, M. A. Treatment of type 2 diabetes with the designer cytokine IC7Fc. **Nature**, v. 574, n. 7776, p. 63–68, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1601-9>>.

FINK, M. Toxic serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome. **Pharmacopsychiatry**, v. 29, n. 4, p. 159-161, 1996.

FOX, M. A.; JENSEN, C. L.; GALLAGHER, P. S.; MURPHY, D. L. Receptor mediation of exaggerated responses to serotonin-enhancing drugs in serotonin transporter (SERT)-deficient mice. **Neuropharmacology**, v. 53, n. 5, p. 643–656, 2007.

FRANCESCANGELI, J.; KARAMCHANDANI, K.; POWELL, M.; BONAIVIA, A. The serotonin syndrome: From molecular mechanisms to clinical practice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, 2019.

GARCIA, S.; SCHUH, M.; CHEEMA, A.; ATWAL, H.; ATWAL, P. S. Palpitations and Asthenia Associated with Venlafaxine in a CYP2D6 Poor Metabolizer and CYP2C19 Intermediate Metabolizer. **Case Reports in Genetics**, v. 2017, p. 1–4, 2017.

GERSHON, M. D.; TACK, J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. **Gastroenterology**, v. 132, n. 1, p. 397–414, 2007.

GERSON, S. C.; BALDESSARINI, R. J. Motor effects of serotonin in the central nervous system. **Life Sciences**, v. 27, n. 16, p. 1435–1451, 1980.

GILLMAN, P. K. Serotonin syndrome: History and risk. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 482–491, 1998.

GILLMAN, P. K. The serotonin syndrome and its treatment. **Journal of Psychopharmacology**, v. 13, n. 1, p. 100–109, 1999.

GILLMAN, P. K. A Review of Serotonin Toxicity Data: Implications for the Mechanisms of Antidepressant Drug Action. *Biological Psychiatry*, v. 59, n. 11, p. 1046–1051, 2006.

GIULIANO, F. 5-hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *TRENDS in Neuroscience*, v. 30, n. 2, p. 79–84, dez. 2006.

GRESSIER, F.; ELLUL, P.; DUTECH, C.; TAYEB, A. el K. A.; MONFORT, J.; CORRUBLE, E.; BECQUEMONT, L.; HARDY, P.; VERSTUYFT, C. Serotonin Toxicity in a CYP2D6 Poor Metabolizer, Initially Diagnosed As a Drug- Resistant Major Depression. **American Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 8, p. 889–890, 2014.

GOODWIN, G. M.; SOUZA, R. J.; WOOD, A. J.; GREEN, A. R. The enhancement by lithium of the 5-HT_{1A} mediated serotonin syndrome produced by 8-OH-DPAT in the rat: evidence for a post-synaptic mechanism. **Psychopharmacology**, v. 90, p. 488–493, 1986.

GUINART, D.; MISAWA, F.; RUBIO, J. M.; PEREIRA, J.; DE FILIPPIS, R.; GASTALDON, C.; KANE, J. M.; CORRELL, C. U. A systematic review and pooled, patient-level analysis of predictors of mortality in neuroleptic malignant syndrome. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 144, n. 4, p. 329–341, 2021.

GUMMIN, D. D.; MOWRY, J. B.; SPYKER, D. A.; BROOKS, D. E.; OSTERHALER, K. M.; BANNER, W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. **Clinical Toxicology**, v. 56, n. 12, p. 1213–1415, 2018.

HABERZETTL, R.; FINK, H.; BERT, B. Role of 5-HT_{1A}- and 5-HT_{2A} receptors for the murine model of the serotonin syndrome. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 70, n. 2, p. 129–133, 2014.

HAMILTON, S.; MALONE, K. Serotonin syndrome during treatment with paroxetine and risperidone. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 20, p. 103–105, 2000.

HARTWING, S. C.; SIEGEL, J.; SCHNEIDER, P. J. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 49, p. 2229–2232, set. 1992.

HERNÁNDEZ, J. L.; RAMOS, F. J.; INFANTE, J.; REBOLLO, M.; GONZÁLEZ-MACÍAS, J.; LE DUFF, M. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 36, n. 4, p. 641–643, 2002.

HERNANDEZ, M.; WALSH, M.; STEAD, T.; QUINONES, A.; GANTI, L. Serotonin Syndrome in the Emergency Department. **Cureus**, v. 11, n. 12, 2019.

HICKS, J. K.; BISHOP, J. R.; SANGKUHL, K.; MULLER, D. J.; JI, Y.; LECKBAND, S. G.; LEEDER, J. S.; GRAHAM, R. L.; CHIULLI, D. L.; LLERENA, A.; SKAAR, T. C.; SCOTT, S. A.; STINGL, J. C.; KLEIN, T. E.; CAUDLE, K. E.; GAEDIGK, A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 98, n. 2, p. 127–134, 2015.

HSU, A.; GRANNEMAN, G.R.; BERTZ, R. J. Ritonavir. *Clin Pharmacokinet*, v. 35, p. 275–291, 1998.

HUANG, P. C.; YANG, F. C.; CHANG, C. M.; YANG, C. P. Targeting the 5-HT_{1B/1D} and 5-HT_{1F} receptors for acute migraine treatment. **Progress in Brain Research**, v. 255, p. 99–121, 2020.

HUDD, T. R.; BLAKE, C. S.; RIMOLA-DEJESUS, Y.; NGUYEN, T. T.; ZAIKEN, K. A Case Report of Serotonin Syndrome in a Patient on Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Monotherapy. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 33, n. 2, p. 206–212, 2020.

IQBAL, M. M.; BASIL, M. J.; KAPLAN, J.; IQBAL, M. T. Overview of serotonin syndrome. **Annal of Clinical Psychiatry**, v. 24, n. 4, p. 310–318, nov. 2012.

ISBISTER, G. K.; BOWE, S. J.; DAWSON, A.; WHYTE, I. M. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. **Journal of Toxicology - Clinical Toxicology**, v. 42, n. 3, p. 277–285, 2004.

ISBISTER, G. K.; BUCKLEY, N. A. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: Implications for diagnosis and treatment. **Clinical Neuropharmacology**, v. 28, n. 5, p. 205–214, 2005.

ISHII, M.; TATSUZAWA, Y.; YOSHINO, A.; NOMURA, S. Serotonin syndrome induced by augmentation of SSRI with methylphenidate. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 62, n. 2, p. 246, 2008.

JACKSON, J. L.; SHIMEALL, W.; SESSUMS, L.; DEZEE, K. J.; BECHER, D.; DIEMER, M.; BERBANO, E.; O'MALLEY, P. G. Tricyclic antidepressants and headaches: Systematic review and meta-analysis. **BMJ (Online)**, v. 341, n. 7778, p. 869, 2010.

JACOBS, B. L.; KLEMFUSS, H. Brain stem and spinal cord mediation of a serotonergic behavioral syndrome. **Brain Research**, v. 100, p. 450-457, set. 1975.

JANG, S. H.; NAM, J. H.; LEE, J.; CHANG, M. C. Takotsubo cardiomyopathy associated with serotonin syndrome in a patient with stroke. **Medicine (United States)**, v. 98, n. 13, p. 1–3, 2019.

JEON, D. G.; KIM, Y. W.; KIM, N. Y.; PARK, J. H. Serotonin syndrome following combined administration of dopaminergic and noradrenergic agents in a patient with akinetic mutism after frontal intracerebral hemorrhage: A Case Report. **Clinical Neuropharmacology**, v. 40, n. 4, p. 180–182, 2017.

JONES, B. J.; BLACKBURN, T. P. The medical benefit of 5-HT research. **Pharmacology Biochemistry and Behaviour**, v. 7, p. 555- 568, 2002.

JONES, L. A.; SUN, E. W.; MARTIN, A. M.; KEATING, D. J. The ever-changing roles of serotonin. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 125, n. November 2019, p. 105776, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105776>>.

KANEDA, Y.; KAWAMURA, I.; FUJII, A.; OHMORI, T. Serotonin syndrome -'Potential' role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians [1]. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 5, n. 1, p. 105–106, 2002.

KARKOW, D. C.; KAUER, J. F.; ERNST, E. J. Incidence of Serotonin Syndrome with Combined Use of Linezolid and Serotonin Reuptake Inhibitors Compared with Linezolid Monotherapy. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 37, n. 5, p. 518–523, 2017.

KECK, P. E. Jr; POPE, H. G.; MCELROY, S. L. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome: a prospective study. *American Journal of Psychiatry*, v. 144, n. 10, p. 1344-1346, out. 1987.

KOHEN, I; GORDON, M. L.; MANU, P. Serotonin syndrome in elderly patients treated for psychotic depression with atypical antipsychotics and antidepressants: two case reports. *CNS Spectrums*, v. 12, n. 8, p. 596-598, ago. 2007.

KOURY, K. M.; TSUI, B.; GULUR, P. Incidence of serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. **Pain Physician**, v. 18, n. 1, p. E27–E30, 2015a. Disponível em: <www.painphysicianjournal.com>.

KOURY, K. M.; TSUI, B.; GULUR, P. Incidence of serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. **Pain Physician**, v. 18, n. 1, p. E27–E30, 2015b. Disponível em: <www.painphysicianjournal.com>.

KUCZENSKI, R.; SEGAL, D. S. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: Comparison with amphetamine. **Journal of Neurochemistry**, v. 68, n. 5, p. 2032–2037, 1997.

KUDO, K.; SASAKI, I.; TSUCHIYAMA, K.; AKIYOSHI, J.; NAGAYAMA, H.; FUJII, I. Serotonin syndrome during clomipramine monotherapy: Comparison of two diagnostic criteria. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 51, n. 1, p. 43–46, 1997.

LANCASTER, I.; STEINHOFF, J.; MOSCO-GUZMAN, J.; PATEL, D. Serotonin Syndrome Induced Tako-Tsubo Syndrome. **Case Reports in Cardiology**, v. 2022, p. 1–5, 2022.

LANDA, E.; WAGNER, S.; MAKKAR, A.; LIU, A.; JUNG, D. An Atypical Presentation of Serotonin Syndrome. **Cureus**, v. 13, n. 2, p. 4–6, 2021.

LANG, F. U.; LANG, S.; BECKER, T.; JÄGER, M. Neuroleptic malignant syndrome or catatonia? Trying to solve the catatonic dilemma. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 1, p. 1–5, 2015.

LATTANZI, L.; DANESI, R.; LASTELLA, M.; MUNGAI, F.; DI PAOLO, A.; TUCCORI, M.; CASSANO, G. B.; DEL TACCA, M. Serotonin syndrome and the T102 →C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor: A case report. **Bipolar Disorders**, v. 10, n. 5, p. 655–656, 2008.

LAVRETSKY, H.; KIM, M. D.; KUMAR, A.; REYNOLDS III, C. F. Combined treatment with methylphenidate and citalopram for accelerated response in the elderly: an open trial. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 64, p. 1410-1414, 2003.

LAWRENCE, K. R.; ADRA, M.; GILLMAN, P. K. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: A review of postmarketing data. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 11, p. 1578–1583, 2006.

LEVENSON, J. L. Neuroleptic Malignant Syndrome. **American Journal of Psychiatry**, v. 142, n. 10, p. 1137-1145, out. 1985.

LIU, R.; JOLAS, T.; AGHAJANIAN, G. Serotonin 5-HT₂ receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. **Brain Research**, v. 873, n. 1, p. 34–45, 2000.

LORENZINI, K. I.; CALMY, A.; AMBROSIONI, J.; ASSOULINE, B.; DAALI, Y.; FATHI, M.; REBSAMEN, M.; DESMEULES, J.; SAMER, C. F. Serotonin syndrome following drug-drug interactions and CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms in an HIV-infected patient. **Aids**, v. 26, n. 18, p. 2417–2418, 2012.

LOWERY, C. L.; ELLIOTT, C.; COOPER, A.; HADDEN, C.; SONON, R. N.; AZADI, P.; WILLIAMS, D. K.; MARSH, J. D.; WOULFE, D. S.; KILIC, F. Cigarette smoking-associated alterations in serotonin/adrenalin signaling pathways of platelets. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 5, p. 6–8, 2017.

MACKAY, F. J.; DUNN, N. R.; MANN, R. D. Antidepressants and the serotonin

syndrome in general practice. **British Journal of General Practice**, v. 49, n. 448, p. 871–874, 1999.

MAITLAND, S.; BAKER, M. Serotonin syndrome. **Drug and Therapeutics Bulletin**, v. 60, n. 6, p. 88–91, 2022.

MALIK, M. T.; MAJEED, M. F.; ZAND, R. Serotonin Syndrome Presenting as a Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. **Case Reports in Neurology**, v. 12, n. 1, p. 63–68, 2020.

MARKOWITZ, J. S.; DE VANE, C. L.; PESTREICH, L. K.; PATRICK, K. S.; MUNIZ, R. A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: an exploratory study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 16, n. 6, jan. 2007.

MARLOWE, K.; SCHIRGEL, D. Quetiapine and citalopram: aetiological significances in serotonin syndrome. *The New Zealand Medical Journal*, v. 119, jul. 2006.

MAREK, G. J.; MARTIN-RUIZ, R.; ABO, A.; ARTIGAS, F. The selective 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 enhances antidepressant-like behavioral effects of the SSRI fluoxetine. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 2205–2215, 2005.

MAROTEAUX, L.; KILIC, F. Frontiers of Serotonin Beyond the Brain. **Pharmacological Research**, v. 140, n. October 2018, p. 1–6, 2019.

MCDANIEL, W. W. Serotonin syndrome: Early management with cyproheptadine. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 35, n. 7–8, p. 870–873, 2001.

MEHTA, N. K.; AURIGEMMA, G.; RAFAQ, Z.; STAROBIN, O. Reverse takotsubo cardiomyopathy: After an episode of serotonin syndrome. **Texas Heart Institute Journal**, v. 38, n. 5, p. 568–572, 2011.

MESTRES, J.; SEIFERT, S. A.; OPREA, T. I. Linking Pharmacology to Clinical Reports: Cyclobenzaprine and Its Possible Association With Serotonin Syndrome. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2012.

MIGUELEZ, C.; NAVAILLES, S.; DELAVILLE, C.; MARQUIS, L.; LAGIÈRE, M.; BENAZZOUZ, A.; UGEDO, L.; DE DEURWAERDÈRE, P. L-DOPA elicits non-vesicular releases of serotonin and dopamine in hemiparkinsonian rats in vivo. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 8, p. 1297–1309, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.05.004>>.

MILLAN, M. J.; GOODWIN, G. M.; MEYER-LINDENBERG, A.; OVE OGREN, S. Learning from the past and looking to the future: Emerging perspectives for improving the treatment of psychiatric disorders. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 5, p. 599–656, 2015.

MILLS, K. C. Serotonin syndrome: A clinical update. **Critical Care Clinics**, v. 13, n. 4, p. 763–783, 1997.

MILOSAVLJEVIĆ, F.; BUKVIĆ, N.; PAVLOVIĆ, Z.; MILJEVIĆ, Č.; PEŠIĆ, V.; MOLDEN, E.; INGELMAN-SUNDBERG, M.; LEUCHT, S.; JUKIĆ, M. M. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status with Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 3, p. 270–280, 2021.

MOJTABAI, R.; OLFSON, M. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 75, n. 2, p. 169-177, fev. 2014.

MOTTA, V. T. Enzimas. *In: Bioquímica clínica para laboratório: princípios e interpretações*. 5. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2000. p. 90–120.

MURPHY, G. M.; KREMER, C.; RODRIGUES, H. E.; SCHATZBERG, A. F. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 10, p. 1830–1835, 2003.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A.; JANACEK, E.; DOMEQ, C.; GREENBLATT, D. J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239–245, 1981.

NELSON, R. J.; CHIAVEGATTO, S. Molecular basis of aggression. **Trends in Neurosciences**, v. 24, n. 12, p. 713-719, 2001.

NIKOLOV, R.; BOGDANOV, G. Effect of olanzapine on hyperthermia in serotonin syndrome model. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research 4509 IJPSR**, v. 11, n. 9, p. 4509–4512, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11>>.

NISIJIMA, K.; SHIODA, K.; IWAMURA, T. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. **Progress in Brain Research**, v. 162, p. 81–104, 2007.

NISIJIMA, K.; SHIODA, K.; YOSHINO, T.; TAKANO, K.; KATO, S. Memantine, an NMDA antagonist, prevents the development of hyperthermia, in an animal model for serotonin syndrome. **Pharmacopsychiatry**, v. 37, n. 2, p. 57-62, mar. 2004.

NISIJIMA, K.; YOSHINO, T.; YUI, K.; KATOH, S. Potent serotonin (5-HT) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. **Brain Research**, v. 890, p.23-31, 2001. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/brain>.

OATES, J. A.; SJOERDSMA, A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. **Neurology**, v. 10, n. 12, dez. 1960.

OGU, C. C.; MAXA, J. L. Drug Interactions Due to Cytochrome P450. **Baylor**

University Medical Center Proceedings, v. 13, n. 4, p. 421–423, 2000.

OHMAN, R.; SPIGSET, O. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction. **Pharmacopsychiatry**, v. 26, n. 6, p. 263-264, 1993.

OKAMOTO, N.; SAKAMOTO, K.; YAMADA, M. Transient Serotonin Syndrome by Concurrent Use of Electroconvulsive Therapy and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: A Case Report and Review of the Literature. **Case Reports in Psychiatry**, v. 2012, n. December 2008, p. 1–3, 2012.

OKATY, B. W.; COMMONS, K. G.; DYMECKI, S. M. Embracing diversity in the 5-HT neuronal system. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 20, n. 7, p. 397–424, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41583-019-0151-3>>.

ORTIZ, J. F.; WIRTH, M.; ESKANDER, N.; COZAR, J. C.; FATADE, O.; RATHOD, B. The Genetic Foundations of Serotonin Syndrome, Neuroleptic Malignant Syndrome, and Malignant Hyperthermia: Is There a Genetic Association Between These Disorders? **Cureus**, v. 12, n. 9, p. 10–14, 2020.

OTT, M.; MANNCHEN, J. K.; JAMSHIDI, F.; WERNEKE, U. Management of severe arterial hypertension associated with serotonin syndrome: a case report analysis based on systematic review techniques. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 9, p. 204512531881881, 2019.

OTTE, W.; BIRKENHAGER, T. K.; VAN DEN BROEK, W. W. Fatal interaction between tranylcypromine and imipramine. **European Psychiatry**, v. 18, n. 5, p. 264–265, 2003.

OZDEMIR, S.; YALUG, I.; AKER, A. T. Serotonin syndrome associated with sertraline monotherapy at therapeutic doses. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 897–898, 2008.

PAN, J. J.; SHEN, W. W.; ZARA YAHNI, C.; DEMERS, D. Serotonin syndrome induced by low-dose venlafaxine. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 37, n. 2, p. 209–211, 2003.

PANDYA, D.; TRAN, M.; VERDUZCO-GUTIERREZ, M. Clinical Relevance of Pharmacogenetics in Serotonin Syndrome. **Case Reports in Psychiatry**, v. 2020, 2020.

PARK, Y. M.; JUNG, Y. K. Manic switch and serotonin syndrome induced by augmentation of paroxetine with methylphenidate in a patient with major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 34, n. 4, p. 719–720, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.03.016>>.

PATEL, D. D.; GALARNEAU, D. Serotonin syndrome with fluoxetine: Two case reports. **Ochsner Journal**, v. 16, n. 4, p. 554–557, 2016.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE. **Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal**. 113 p., 2019.

PETERS, K. Z.; CHEER, J. F.; TONINI, R. Modulating the Neuromodulators:

Dopamine, Serotonin, and the Endocannabinoid System. **Trends in Neurosciences**, v. 44, n. 6, p. 464–477, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.02.001>>.

PIATKOV, I. Serotonin Toxicity and Cytochrome p450 Poor Metaboliser Genotype Patient Case. **Journal of Investigative Genomics**, v. 4, n. 1, p. 1–5, 2017.

PILGRIM, J. L.; GEROSTAMOULOS, D.; DRUMMER, O. H. Review: Pharmacogenetic aspects of the effect of cytochrome P450 polymorphisms on serotonergic drug metabolism, response, interactions, and adverse effects. **Forensic Science, Medicine, and Pathology**, v. 7, n. 2, p. 162–184, 2011.

POLESSKAYA, O. O.; SOKOLOV, B. P. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. **Journal of Neuroscience Research**, v. 67, n. 6, p. 812–822, 2002.

PRAKASH, S.; GOSAI, F.; BRAHMBHATT, J.; SHAH, C. Serotonin syndrome in patients with peripheral neuropathy: A diagnostic challenge. **General Hospital Psychiatry**, v. 36, n. 4, p. 450.e9–450.e11, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.03.012>>.

PRAKASH, S.; RATHORE, C.; RANA, K. K.; DAVE, A.; JOSHI, H.; PATEL, J. Refining the clinical features of serotonin syndrome: A prospective observational study of 45 patients. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 22, n. 1, p. 52–60, 2019.

PRAKASH, S.; SINGH, D.; RANA, K.; RATHORE, C. Knowledge, Attitude and Practice (KAP) Study on serotonin syndrome among psychiatrists. **General Hospital Psychiatry**, v. 67, p. 156–157, 2020.

PYTIAK, M.; VARGOVÁ, V.; MECHÍROVÁ, V.; FELŠCI, M. **Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications**Physiological ResearchCzech Academy of Sciences, 2011.

RACZ, R.; SOLDATOS, T. G.; JACKSON, D.; BURKHART, K. Association Between Serotonin Syndrome and Second-Generation Antipsychotics via Pharmacological Target-Adverse Event Analysis. **Clinical and Translational Science**, v. 11, n. 3, p. 322–329, 2018.

RADOMSKI, J. W.; DURSUN, S. M.; REVELEY, M. A.; KUTCHER, S. P. An exploratory approach to the serotonin syndrome: An update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. **Medical Hypotheses**, v. 55, n. 3, p. 218–224, 2000.

RUIZ DE VILLA, A.; JONES, T.; LLESHI, A.; MACAHUACHI, M.; LAMAR, K.; BAZIKIAN, Y. Serotonin Toxicity Precipitated by Tramadol in the Setting of Polypharmacy: A Case of Serotonin Syndrome. **Cureus**, v. 13, n. 11, p. 11–14, 2021.

SACKEIM, H. A.; DILLINGHAM, E. M.; PRUDIC, J.; COOPER, T.; MCCALL, W. V.; ROSENQUIST, P.; ISENBERG, K.; GARCIA, K.; MULSANT, B. H.; HASKETT, R. F. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: Short-term efficacy and adverse effects. **Archives of General Psychiatry**, v. 66, n. 7, p.

729–737, 2009.

SANDYK, R. L-Dopa induced “serotonin syndrome” in a parkinsonian patient on bromocriptine. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, Tucson, v. 6, n. 3, p. 194–195, 1986.

SASAKI, H.; YUMOTO, K.; NANAÔ, T.; NISHIZAWA, H.; FUNADA, S.; AOKI, H.; KATO, K. Cardiogenic shock due to takotsubo cardiomyopathy associated with serotonin syndrome. **Journal of Cardiology Cases**, v. 7, n. 1, p. e1–e3, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jccase.2012.07.011>>.

SATO, A.; OKURA, Y.; MINAGAWA, S.; OHNO, Y.; FUJITA, S.; KONDO, D.; HAYASHI, M.; KOMURA, S.; KATO, K.; HANAWA, H.; KODAMA, M.; AIZAWA, Y. Life-threatening serotonin syndrome in a patient with chronic heart failure and CYP2D6*1/*5. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 79, n. 11, p. 1444–1448, nov. 2004.

SAÚDE, O. P.-A. da. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. 5. ed. Washington, DC, 2011.

SCHLICHTING, E.; WELTER, C.; SCHAEFFER, T.; STROUT, T. D. Serotonin Syndrome Associated With Vilazodone Overdose in a 22-Month-Old Treated With Dexmedetomidine. **Journal of Emergency Medicine**, v. 60, n. 2, p. e19–e21, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.10.012>>.

SCHULT, R. F.; MORRIS, A. J.; PICARD, L.; WIEGAND, T. J. Citalopram overdose and severe serotonin syndrome in an intermediate metabolizing patient. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 37, n. 10, p. 1993.e5–1993.e6, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.06.038>>.

SHULMAN, K. I.; FISCHER, H. D.; HERRMANN, N.; HUO, C. Y.; ANDERSON, G. M.; ROCHON, P. A. Current prescription patterns and safety profile of irreversible monoamine oxidase inhibitors: a population-based cohort study of older adults. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 12, p. 1681–1686, out. 2009.

SCOTTON, W. J.; HILL, L. J.; WILLIAMS, A. C.; BARNES, N. M. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. **International Journal of Tryptophan Research**, v. 12, 2019.

SHAMS, M. E. E.; ARNETH, B.; HIEMKE, C.; DRAGICEVIC, A.; MÜLLER, M. J.; KAISER, R.; LACKNER, K.; HÄRTTER, S. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 31, n. 5, p. 493–502, 2006.

SHOUAN, A.; KUMAR, R.; LAL, V.; GROVER, S. Linezolid-induced serotonin syndrome. **Industrial Psychiatry Journal**, v. 29, n. 2, p. 345–348, 2021.

SINGH, P.; FLETCHER, T. W.; LI, Y.; RUSCH, N. J.; KILIC, F. Serotonin uptake rates in platelets from angiotensin II-induced hypertensive mice. **Health**, v. 05, n. 04, p. 31–

39, 2013.

STERNBACH, H. The Serotonin. **Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes**, n. June, p. 705–713, 1991.

STINGL, J. C.; BROCKMÖLLER, J.; VIVIANI, R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: The dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. **Molecular Psychiatry**, v. 18, n. 3, p. 273–287, 2013.

SUEN, P. J. C.; BACCHI, P. S.; RAZZA, L.; DOS SANTOS, L. A.; FATORI, D.; KLEIN, I.; PASSOS, I. C.; SMOLLER, J. W.; BAUERMEISTER, S.; GOULART, A. C.; DE SOUZA SANTOS, I.; BENSENOR, I. M.; LOTUFO, P. A.; HEEREN, A.; BRUNONI, A. R. Examining the impact of the COVID-19 pandemic through the lens of the network approach to psychopathology: Analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Health (ELSA-Brasil) cohort over a 12-year timespan. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 85, n. December 2021, p. 102512, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2021.102512>>.

TELLI, E. M. R. P. .; FRIGERI, M.; MELLO, S. R. Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. **Brazilian Journal of Clinical Analysis**, v. 48, n. 3, p. 245–52, 2016.

THOMPSON, A. J.; LUMMIS, S. C. R. The 5-HT₃ receptor as a therapeutic target. **Expert Opin Ther Targets**, v. 11, n. 4, p.527-540, abr. 2007.

THUMTECHO, S.; WAINIPITAPONG, S.; SUTEPARUK, S. Escitalopram, bupropion, lurasidone, lamotrigine and possible vortioxetine overdose presented with serotonin syndrome and diffuse encephalopathy: A case report. **Toxicology Reports**, v. 8, p. 1846–1848, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.11.003>>.

TORMOEHLN, L. M.; RUSYNIK, D. E. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 157, p. 663–675, 2018.

TREISER, S. L.; CASCIO, C. S.; O'DONOHUE, T. L.; THOA, N. B.; JACOBOWITZ, D. M.; KELLAR, K. J. Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. **Science**, v. 213, n. 4515, p. 1529-1531, set. 1981.

TRICKLEBANK, M. D.; MIDDLEMIS, D. N.; NEILL, J. tricklebank84. **Neuropharmacology**, v. 25, n. 8, p. 1–12, 1986. Disponível em: <<papers://40ab18b2-d275-4dd1-ab17-808c82b9f3da/Paper/p1928>>.

TSE, L.; BARR, A.; SCARAPICCHIA, V.; VILA-RODRIGUEZ, F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. **Current Neuropharmacology**, v. 13, n. 3, p. 395–406, 2015.

TYERS, M. B.; FREEMAN, A. J. Mechanism of the Anti-Emetic Activity of 5-HT₃ Receptor Antagonists. **Oncology**, v. 49, p. 263-268, 1992. doi: 10.1159/000227054

UDDIN, M. F.; ALWEIS, R.; SHAH, S. R.; LATEEF, N.; SHAHNAWAZ, W.; OCHANI, R. K.; DHARANI, A. M.; SHAH, S. A. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: A review. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n. 9, p. OE05–OE07, 2017.

VAN OEKELEN, D.; MEGENS, A.; MEERT, T.; LUYTEN, W. H. M. L.; LEYSEN, J. E. Functional study of rat 5-HT_{2A} receptors using antisense oligonucleotides. **Journal of Neurochemistry**, v. 85, n. 5, p. 1087–1100, 2003.

VIKENES, K.; FARSTAD, M.; NORDREHAUG, J. E. Serotonin Is Associated with Coronary Artery Disease and Cardiac Events. **Circulation**, v. 100, p. 483–489, 1999.

VOLON, B.; WILLEMART, T.; HAUFROID, V.; HANTSON, P. Recurrence of serotonin toxicity and influence of cytochrome 2D6 polymorphism. **The Primary Care Companion for CNS Disorders**, v. 21, n. 6, nov. 2019.

VOLPI-ABADIE, J.; KAYE, A. M.; KAYE, A. D. Serotonin syndrome. **The Ochsner Journal**, v. 13, n. 4, p. 533–540, 2013.

WARREN, J. T.; PEACOCK, M. L.; RODRIGUEZ, L. C.; FINK, J. K. An *mspl* polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR₂): detection by DGGE and RFLP analysis. **Human Molecular Genetics**, v. 2, n. 3, p. 338, mar. 1993.

WERNEKE, U.; JAMSHIDI, F.; TAYLOR, D. M.; OTT, M. Conundrums in neurology: Diagnosing serotonin syndrome - a meta-analysis of cases. **BMC Neurology**, v. 16, n. 1, 12 jul. 2016.

WERNEKE, U.; TRUEDSON-MARTINIUSSEN, P.; WIKSTRÖM, H.; OTT, M. Serotonin syndrome: A clinical review of current controversies. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 19, n. 4, p. 719–727, 2020.

WINCHELL, G. A.; KING, J. D.; CHAVEZ-ENG, C. M.; CONSTANZER, M. L.; KORN, S. H. Cyclobenzaprine pharmacokinetics, including the effects of age, gender, and hepatic insufficiency. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 1, p. 61–69, 2002.

XIE, Y.; XU, E.; AL-ALY, Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: Cohort study. **The BMJ**, v. 376, p. 1–13, 2022.

XUE, S.; ICKOWICZ, A. Serotonin Syndrome in Children and Adolescents Exposed to selective Serotonin Reuptake Inhibitors - A review of literature. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 30, n. August, p. 156–164, 2021.

YAMADA, J.; SUGIMOTO, Y.; HORISAKA, K. The Evidence for the Involvement of the 5-HT_{1a} Receptor in 5-HT Syndrome Induced in Mice by Tryptamine. **the Japanese Journal of Pharmacology**, v. 51, n. 3, p. 421–424, 1988.

YOUDIM, M. B. H.; EDMONDSON, D.; TIPTON, K. F. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 4, p. 295–309,

2006.

ZELLER, E. A.; BARSKY, J.; BERMAN, E. R.; FOUTS, J. R. Action of isonicotinic acid hydrazide and related compounds on enzymes involved in the autonomic nervous system. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 106, p. 427-428, 1952.

ZHOU, Y.; INGELMAN-SUNDBERG, M.; LAUSCHKE, V. M. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 102, n. 4, p. 688–700, 2017.

ZIĘBA, A.; STĘPNICKI, P.; MATOSIUK, D.; KACZOR, A. A. Overcoming depression with 5-HT_{2A} receptor ligands. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, 2022.

ZIMMERMANN, R.; SCHMITT, H.; ROTTER, A.; SPERLING, W.; KORNHUBER, J.; LEWCZUK, P. Transient increase of plasma concentrations of amyloid β peptides after electroconvulsive therapy. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 1, p. 25–29, 2012.