

Síndrome da serotonina

Introdução

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um neurotransmissor descoberto em 1948 [1]. Tem um papel importante em múltiplos estados, como dor, sono, apetite, ansiedade, agressividade, depressão, emese e enxaqueca. A serotonina deriva do triptofano da dieta, o qual é convertido para 5-HT. Depois é transportado por um sistema específico de transporte e é degradado principalmente pela monoamina oxidase (MAO). A isoenzima MAO-A é mais importante do que a MAO-B na degradação da serotonina. Os produtos da degradação são excretados na urina como ácido 5-hidroxiindolacético [1].

A síndrome da serotonina é uma reacção adversa potencialmente fatal a fármacos. Não é uma reacção idiopática, é uma consequência previsível do excesso de agonismo serotoninérgico dos receptores serotoninérgicos do SNC e periféricos. Esse excesso produz um espectro de manifestações clínicas que vão de ligeiras a letais. [2].

A incidência da síndrome da serotonina é difícil de determinar, porque há uma grande percentagem de médicos que a desconhece. No entanto, pensa-se que a sua incidência tem aumentado devido ao uso crescente de agentes pró-serotoninérgicos. Parece não ser raro e foi identificado em doentes de todas as idades, desde recém-nascidos a idosos. Além do desconhecimento que existe desta síndrome, as suas manifestações variadas podem fazer com que escape à detecção. Sintomas como tremor, diarreia, hipertensão ou ansiedade, por exemplo, podem não ser valorizados ou atribuídos a outras causas.

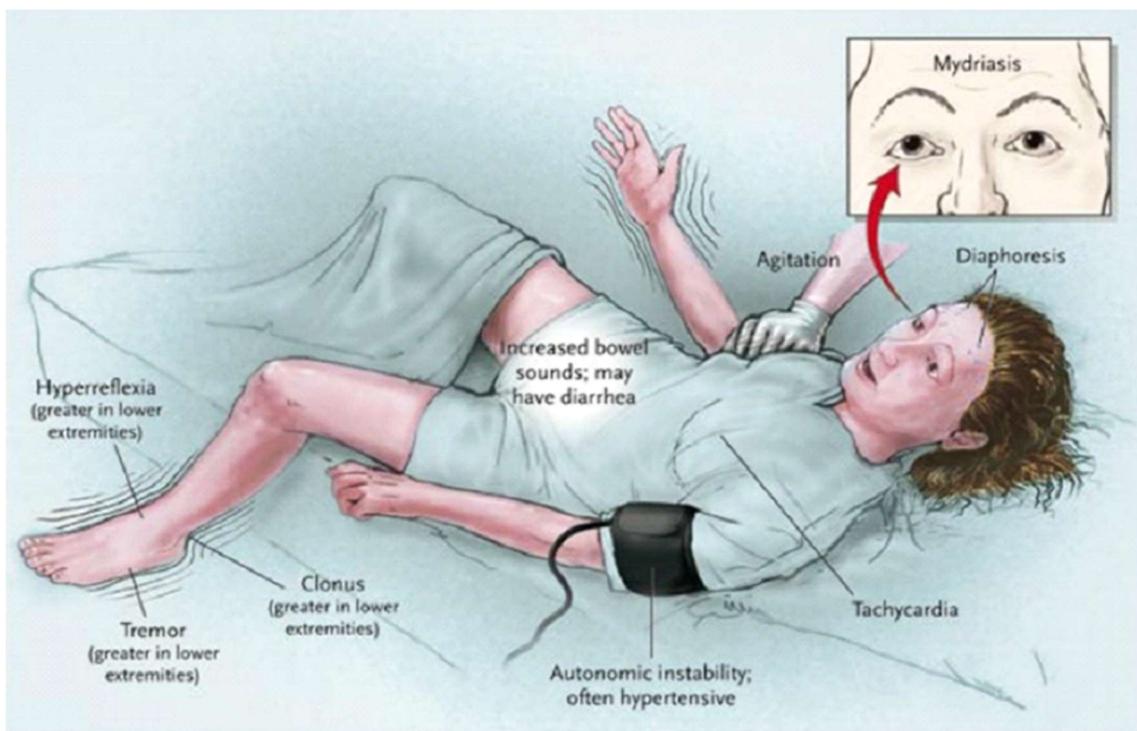
Manifestações

A síndrome da serotonina engloba um leque de manifestações clínicas (figura 1). Os doentes com manifestações ligeiras podem ter sintomas subagudos ou crónicos, enquanto os casos

graves podem progredir rapidamente para a morte. O início dos sintomas é geralmente rápido, com o aparecimento das alterações clínicas ocorrendo dentro de minutos após a alteração da medicação ou de *overdose* intencional. A síndrome da serotonina não desaparece enquanto os fármacos precipitantes continuarem a ser administrados.

Nos casos ligeiros, os doentes podem estar febris, mas terem taquicardia, com um exame físico com alterações autonómicas como tremor, diaforese ou midríase. O exame neurológico pode revelar mioclonias e hiperreflexia [2].

Figura 1. Manifestações de uma síndrome da serotonina de intensidade moderada [2]



Os casos de síndrome da serotonina moderada envolvem anormalidades como taquicardia, hipertensão e hipertermia (é comum uma temperatura de 40° C). Ao exame físico observa-se midríase, ruídos intestinais hiperactivos, diaforese e cor da pele anormal. Nos casos moderados a hiperreflexia e as clônus são geralmente mais intensos nos membros inferiores do que nos superiores. Pode haver clônus oculares horizontais. As alterações mentais incluem agitação ligeira ou hipervigilância e um discurso ligeiramente acelerado [2].

Nos casos graves pode haver taquicardia e hipertensão que podem rapidamente evoluir para choque. Nesses casos pode haver delírium hiperactivo, rigidez muscular e hipertonidade, também consideravelmente maior nos membros inferiores [2]. A hiperactividade muscular pode produzir uma temperatura $\geq 41,1^{\circ}\text{C}$ nos casos mais graves. Nos casos graves podem ocorrer anormalidades como acidose metabólica, rabdomiolise, níveis elevados de aminotransferases e de creatinina, convulsões, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada. Muitas dessas anormalidades resultam da hipertermia.

Diagnóstico

A síndrome da serotonina é um diagnóstico de exclusão. Apesar de poder haver várias alterações laboratoriais associadas à síndrome da serotonina, não há testes laboratoriais para confirmar o diagnóstico. Por isso, o diagnóstico é inteiramente clínico.

Existem vários critérios para diagnosticar a síndrome da serotonina. Os critérios de Hunter [1] são actualmente reconhecidos como os mais importantes (tabela 1).

Critérios de Hunter

Num doente a tomar um ou mais agentes serotoninérgicos dentro das cinco semanas anteriores, é de considerar que está a desenvolver uma síndrome da serotonina se apresentar

- Tremor e hiperreflexia
 - Clónus espontâneos
 - Rigidez muscular, temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ e clónus ocular ou clónus induzível
 - Clónus ocular e agitação ou diaforese
 - Clónus induzível e agitação ou diaforese
-

Na história é importante inquirir sobre o uso das prescrições, medicação que não necessita de prescrição, substâncias ilícitas e suplementos dietéticos, porque todos esses agentes têm sido implicados no desenvolvimento da síndrome da serotonina.

O exame físico deve incluir a avaliação dos reflexos tendinosos, clónus, rigidez muscular, avaliação do tamanho e reactividade das pupilas, secura da mucosa oral, intensidade dos sons intestinais, cor da pele e a presença ou ausência de diaforese [2].

É importante considerar que a rigidez muscular intensa pode obscurecer as mioclonias e a hiperreflexia.

O diagnóstico diferencial inclui várias outras alterações, que podem ser distinguidas da síndrome da serotonina clinicamente e com base na história da medicação:

- Na síndrome anticolinérgica os doentes têm reflexos normais e midríase, delirium hiperactivo, mucosa oral seca, pele quente, seca e eritematosa, retenção urinária (“blind as a bat, mad as a hatter, dry as a bone, hot as a hare, red as a beet, full as a flask”) e a ausência de sons intestinais. Os sons intestinais hiperactivos (e também as outras alterações) distinguem a síndrome da serotonina da síndrome anticolinérgica.
- A síndrome maligna dos neurolépticos é uma reacção idiopática a antagonistas da dopamina e que se caracteriza por um início lento, bradicinesia ou acinesia, rigidez muscular em “cano de chumbo”, hipertermia, flutuação da consciência e instabilidade autonómica. Os sinais e sintomas da síndrome maligna dos neurolépticos normalmente evolui durante vários dias, ao contrário do início rápido da síndrome da serotonina. Os fármacos precipitantes são também diferentes: os antagonistas da dopamina produzem bradicinesia, enquanto os agonistas da serotonina produzem hipercinesia.
- Outras situações que podem ser consideradas no diagnóstico diferencial incluem encefalite (infectiosa ou autoimune), privação de álcool e/ou drogas, convulsões epilépticas e não epilépticas.

Fisiopatologia

As diversas actividades celulares da serotonina em humanos é mediada por um total de dezassete receptores que pertencem a sete subfamílias distintas – 5-HT₁ a 5-HT₇ – algumas das quais com vários membros [3]. Os receptores da serotonina são essenciais na produção e modulação de funções cognitivas e comportamentais como o sono, humor, dor, adicção, actividade sexual, depressão, ansiedade, abuso do álcool, agressividade, aprendizagem e memória [3]. A disfunção dos receptores da serotonina tem sido implicada na etiologia das alterações mentais como esquizofrenia, depressão, comportamento suicidário, autismo e perturbações obsessivo-compulsivas. Por esta razão os membros da família dos receptores da serotonina são um alvo farmacológico muito importante em todas as áreas clínicas. Isto é de certo modo surpreendente visto que a maioria da serotonina total está localizada fora do SNC e cerca de um num milhão de neurónios no SNC sintetizam serotonina. No entanto, todas as regiões do cérebro exprimem múltiplos receptores da serotonina num modo dependente do tecido [3].

Os neurónios serotoninérgicos no SNC encontram-se primariamente na coluna medial do núcleo do rafe, localizado no tronco cerebral. A parte rostral deste sistema participa na regulação da vigília, comportamento afectivo, ingestão alimentar, termorregulação, enxaqueca, emese e comportamento sexual [2]. Os neurónios do rafe na protuberância inferior e na medula participam na regulação da nocicepção e da tonicidade motora. Na periferia, o sistema da serotonina participa na regulação da tonicidade vascular e na motilidade gastrintestinal.

A estimulação pós-sináptica dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} tem sido implicada na síndrome da serotonina, mas nenhum receptor isoladamente parece ser responsável pelo desenvolvimento da síndrome da serotonina. Os efeitos ameaçadores da vida, em particular a hipertonicidade intensa e a hipertermia são primariamente mediados pelo receptor 5-HT_{2A}. Os receptores 5-HT_{1A} que

têm uma maior afinidade para a serotonina e, por isso, têm uma probabilidade maior de serem ocupados com concentrações muito mais baixas de serotonina, contribuem possivelmente para alguns dos sintomas mais ligeiros como ansiedade e hiperactividade [4].

Fármacos associados à síndrome da serotonina

Há uma multiplicidade de drogas e combinações implicadas na síndrome da serotonina. Embora a síndrome da serotonina tenha sido descrita após uma *overdose* de uma só droga, e ocasionalmente após o aumento das doses terapêuticas em indivíduos susceptíveis, a síndrome da serotonina grave geralmente ocorre com a administração de 2 ou mais agentes serotoninérgicos (mesmo em doses terapêuticas). A combinação de agentes serotoninérgicos com inibidores da MAO é especialmente perigosa, provocando inclusivamente a morte (tabela 2) [4]. Há muitas variações individuais relativamente às doses e à sua combinação o que sugere que há factores genéticos e factores farmacodinâmicos que modulam a susceptibilidade [4].

A serotonina é formada do triptofano da dieta e armazenada no terminal pré-sináptico. É libertada na sinapse onde actua nos terminais pré e pós-sinápticos e é depois recaptada para o terminal pré-sináptico onde é degradada pela MAO. Os fármacos que aumentam as concentrações sinápticas da serotonina incluem os inibidores da MAO, os inibidores da recaptação da serotonina e os libertadores de serotonina [5].

Os inibidores da MAO reduzem a degradação da serotonina ao bloquearem a MAO. Esta é a classe de fármacos mais preocupante, especialmente os que se ligam irreversivelmente e não selectivamente à MAO-A e à MAO-B. Os inibidores da MAO-A tem mais probabilidade de causar toxicidade, porque esta tem um papel mais amplo na degradação da serotonina [5]. A combinação de dois inibidores da MAO ou de um inibidor da MAO e de outra droga serotoninérgica associam-se ao maior risco de toxidade da serotonina. Os mais visíveis inibidores da MAO são os antidepressivos como a moclobemida. Há, no entanto, outros inibidores da MAO

Tabela 2. Fármacos que podem causar síndrome da serotonina [5]

Evitar: Grupo A com Grupo A e Grupo A com Grupo B	
Cuidado: Duas ou mais drogas do Grupo B, especialmente quando uma está em dose alta	
Monitorizar: Se num doente a fazer uma droga do Grupo B é adicionada outra do Grupo B, deve iniciar-se em dose baixa e aumentar a dose cautelosamente e observar por 24 a 48 horas após cada alteração	
Grupo A	Grupo B
Inibidores da MAO A e B não selectivos e irreversíveis	Antidepressivos
Isoniazida	SSRI: paroxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluoxetina IRSN: venlafaxina, desvenlafaxina, duloxerina Tricíclicos: clomipramina, imipramina
Inibidores da MAO A e B não selectivos reversíveis	Opióides
Linezolida	Tramadol, petidina, metadona, fentanilo
Inibidores da MAO B selectivos e irreversíveis	Antitússicos, alergias
Selegilina (não selectivo em doses altas) Rasagilina	Dextrometorfano, clorfeniramina
Inibidores da MAO A selectivos e reversíveis	Produtos naturais
Moclobemida	Hipericão, L-triptofano, comprimidos de dieta
Azul de metileno (não selectivo em doses altas)	Drogas ilícitas
	Ectasy, anfetaminas, cocaína

menos reconhecidos como alguns anti-histamínicos e os antibióticos isoniazida e a linezolida (tabela 2).

Os inibidores da recaptção da serotonina impedem o transporte da serotonina da sinapse de volta ao terminal pré-sináptico para ser degradada, mantendo-a no local de acção [5]. Os fármacos que actuam deste modo são os antidepressivos inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS), os inibidores da recaptção da serotonina e da norepinefrina (IRSN), alguns tricíclicos, alguns opióides, dextrometorfano e ervas como o hipericão (St. John's wort). Depois dos inibidores da MAO, os ISRS e os IRSN são os fármacos mais preocupantes.

Há opióides sintéticos inibidores que são inibidores fracos da recaptção da serotonina que podem causar toxicidade (tabela 2), mas a morfina, codeína, oxicodona e buprenorfina não causam toxicidade.

Os antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina são inibidores muito fracos e, por isso, têm pouca probabilidade de causar toxicidade, embora haja outros mais potentes e que, portanto, podem causar toxicidade.

Os fármacos libertadores de serotonina provocam maior libertação de serotonina do terminal pré-sináptico. Entre estes incluem-se as anfetaminas, mas não o metilfenidato, e o ecstasy [5].

O L-triptofano é um precursor da serotonina que aumenta os níveis de serotonina, mas o risco de causar a síndrome da serotonina é baixo.

Há controvérsia relativamente a alguns fármacos que estão incluídos nas listas de fármacos implicados na síndrome da serotonina, incluindo nas de organizações como a FDA, a Health Canada e a OMS, mas que têm muito pouca probabilidade de causarem toxicidade, com base no seu mecanismo de acção (tabela 3) [5].

Tabela 3. Fármacos frequentemente listados, mas que improvavelmente causam síndrome da serotonina [5]

Triptanos (ex., sumatriptano)

Antidepressivos: amitriptilina, mirtazapina, trazodona

Antieméticos: antagonistas do receptor 5HT₃ (ex., ondansetron) [6], metoclopramida

Bupiriona, lítio

Tratamento

O tratamento da síndrome da serotonina envolve a suspensão das drogas precipitantes, cuidados de suporte, o controlo da agitação, a administração de antagonistas 5-HT_{2A}, o controlo da instabilidade autonómica e o controlo da hipertermia [2]. Muitos casos de síndrome da

serotonina resolvem-se dentro de 24 horas após o início da terapêutica e a interrupção das drogas serotoninérgicas, mas se as drogas tiverem semividas longas de eliminação ou metabolitos activos, os sintomas podem persistir durante mais tempo. A intensidade da terapêutica depende da gravidade das alterações.

Os casos ligeiros, com hiperreflexia e tremor, mas sem febre, podem geralmente ser tratados com cuidados de suporte, remoção das drogas precipitantes e benzodiazepinas.

Nos casos moderados os doentes devem ter todas as anormalidades cardiorrespiratórias e térmicas agressivamente corrigidas e podem beneficiar da administração de antagonistas 5-HT_{2A}. Os doentes hipertérmicos (com temperatura >41,1° C) devem receber as terapêuticas anteriores, mais sedação imediata, paralisia neuromuscular e intubação orotraqueal [2].

O controlo da agitação com benzodiazepinas é essencial no tratamento da síndrome da serotonina independentemente da sua gravidade. A contenção física é desaconselhada e pode contribuir para a mortalidade ao forçar as contracções musculares isométricas que estão associadas à acidose láctica e à hipertermia [2].

O tratamento farmacologicamente dirigido envolve a administração de antagonistas 5-HT_{2A}. A ciproheptadina é a terapêutica recomendada, embora a sua eficácia não tenha sido estabelecida rigorosamente. O tratamento da síndrome da serotonina nos adultos requer 12 a 32 mg em 24 horas, uma dose que se liga a 85 a 95% dos receptores da serotonina [2]. Deve considerar-se a dose inicial de 12 mg de ciproheptadina, seguida de 2 mg a cada 2 horas se os sintomas se mantêm. A dose de manutenção é de 8 mg de 6/6 horas. A ciproheptadina existe apenas em comprimidos, mas estes podem ser esmagados e administrados por sonda. Os antipsicóticos atípicos com actividade antagonista 5-HT_{2A} podem ser eficazes. A olanzapina na dose de 10 mg foi usada com sucesso, mas a sua eficácia não foi determinada rigorosamente. Pode ser

considerada nos casos graves a clorpromazina IM na dose de 50 a 100 mg, embora seja vista geralmente como um tratamento desatualizado.

O controlo da hipertermia (>41,1° C) requer a indução imediata de paralisia, com agentes não despolarizantes como o vecurónio, seguido de intubação orotraqueal. Deve evitar-se a succinilcolina devido ao risco de arritmia pela hipercalemia associada à rabdomiolise [2]. Os antipiréticos não têm nenhum papel aqui, porque o aumento da temperatura deve-se à actividade muscular e não a alteração do ponto de ajuste hipotalâmico.

Terapêuticas como o propranolol, a bromocriptina e o dantroleno não são recomendadas.

A progressão da síndrome da serotonina pode ser muito rápida, pelo que deve considerar-se a referenciação para um hospital no caso de suspeita de que está a ocorrer, mesmo que os sintomas sejam ainda pouco intensos, porque pode vir a ser necessário terapêutica muito agressiva como a paralisia muscular. Isto deve ser previsto, iniciando a referenciação antes da indicação para isso ter sido atingida.

Referências

1. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med* 2003;96:635–642.
2. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-1120.
3. Sarkar P, Mozumder S, Bej A, Mukherjee S, Sengupta J, Chattopadhyay A. Structure, dynamics and lipid interactions of serotonin receptors - excitements and challenges. *Biophys Rev* 2020;13:101-122.
4. Scotton WJ, Hill J, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res* 2019;12:1–14.

5. Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Can Fam Physician* 2018;64:720-727.
6. Rojas-Fernandez CH. Can 5-HT3 Antagonists Really Contribute to Serotonin Toxicity? A Call for Clarity and Pharmacological Law and Order. *Drugs - Real World Outcomes* 2014;1:3-5.