

Síndrome serotoninérgica e as triptanas

Serotonin syndrome and the triptans

Roldão Faleiro de Almeida¹, Fernando Kowacs²

¹Ambulatório de Cefaleia do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais, Hospital Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil

Almeida RF, Kowacs F. Síndrome serotoninérgica e as triptanas. *Headache Medicine*. 2013;4(1):20-4

RESUMO

A síndrome serotoninérgica (SS) é uma reação adversa decorrente da ação combinada de duas ou mais drogas serotoninérgicas, ou até mesmo de uma única droga, que pode colocar em risco a vida do paciente. Esta condição é uma reação tóxica aguda às substâncias que realçam a atividade serotoninérgica em certas sinapses do sistema nervoso central e periférico. O quadro clínico da SS é constituído pela tríade: alteração do estado mental, hiperatividade autonômica e anormalidades neuromusculares. A sua severidade varia de casos leves a casos fatais. Esta síndrome tem início rápido e curso, geralmente autolimitado, melhorando assim que a medicação envolvida é retirada. Em 2006, o FDA (*Food and Drug Administration*, órgão regulador do governo norte-americano) emitiu um alerta sobre a possibilidade da SS ocorrer em pacientes que fazem uso combinado de triptanas e inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina e serotonina (os chamados inibidores duais). No entanto, a despeito desta declaração, os dados parecem ser insuficientes para que se possa dizer se esta combinação, de fato, aumenta o risco da ocorrência desta síndrome.

Palavras-chaves: Síndrome serotoninérgica; Toxicidade; Interações farmacológicas; Triptanas; Inibidores da recaptação da serotonina; Inibidores da recaptação adrenérgica; Agonistas dos receptores serotoninérgicos

ABSTRACT

Serotonin syndrome (SS) is a potentially life-threatening adverse drug reaction that can result from interaction between two or more serotonergic drugs and even from the use of a single serotonergic drug. This condition is an acute toxic reaction to substances that enhance serotonergic activity at certain synapses either within the central or the periphery. Clinical

features of SS consist of the triad: altered mental status, autonomic hyperactivity and neuromuscular abnormalities. The severity of SS cases ranges from mild to fatal. This syndrome has a rapid onset and, in most of the cases, is a self-limiting condition that improves on cessation of the offending drugs. In 2006, US Food and Drug Administration (FDA) issued an alert about the presumptive occurrence of SS with combined use of triptans and selective serotonin re-uptake inhibitors or selective serotonin/norepinephrine re-uptake inhibitors (The so called dual selective inhibitors). Nonetheless, despite this statement, insufficient data are available to judge whether this combination actually increases the risk of serotonin syndrome.

Keywords: Serotonin syndrome; toxicity, drug interactions; triptans; serotonin reuptake inhibitors; adrenergic reuptake inhibitors, serotonin receptors agonists.

INTRODUÇÃO

A síndrome serotoninérgica (SS), também conhecida como toxicidade serotoninérgica, é uma condição formada por uma constelação de manifestações clínicas, decorrentes do aumento da atividade serotoninérgica ao nível do sistema nervoso, central e periférico. Esta, por sua vez, é consequência da ação combinada (ou até mesmo isolada) de drogas que aumentam, através de mecanismos e sítios diferentes, o tônus serotoninérgico.⁽¹⁾ É muito importante salientar que a SS não é uma condição idiopática ou idiossincrásica, mas sim previsível, mesmo que inevitável.⁽²⁻⁵⁾ A SS é definida como

uma tríade formada por alterações do estado mental, sinais de hiperatividade autonômica e anormalidades neuromusculares, porém nem sempre todas estas alterações estão presentes.^(2,6) A síndrome serotoninérgica pode ocorrer como uma reação adversa a doses terapêuticas ou excessivas de uma droga, bem como pela combinação de drogas serotoninérgicas, também em doses habituais ou excessivas.⁽¹⁾ Outro aspecto importante a ser salientado é que mais de 85% dos médicos desconhecem esta síndrome.^(2,6)

A incidência da SS reflete o crescente número de agentes serotoninérgicos na prática médica diária. Em 2002, o *Toxic Exposure Surveillance System* reportou 26.733 casos de exposição aos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) que causaram efeito tóxico significativo em 7.349 pacientes, resultando em 93 mortes.⁽²⁾ A SS ocorre entre 14% e 16% das pessoas que fazem uso dos ISRSs, de modo que este grupo de medicamentos parece ser o mais comumente implicado nesta síndrome.^(1,2) Em relação à idade, esta condição pode afligir pacientes de todas as idades, incluindo idosos e crianças.⁽²⁾

DROGAS ENVOLVIDAS NA SÍNDROME SEROTONINÉRGICA

Existem vários fármacos que, agindo em diferentes sítios ou por diferentes mecanismos, podem causar a síndrome serotoninérgica: L-triptofano, lítio, inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou de ação dual, antidepressivos tricíclicos, medicamentos redutores de peso, selegilina, tramadol, inibidores da enzima monoaminoxidase (IMAOs) e *hypericum perforatum*, conhecida também como "erva de São João".^(1,2,3,7) Ao que parece, a buspirona, a bromocriptina e o LSD não estão envolvidos na SS.⁽⁵⁾

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da síndrome serotoninérgica ainda não está totalmente compreendida. A serotonina (5-hidroxitriptamina) é uma monoamina encontrada no sistema nervoso central, plaquetas e, principalmente, nos intestinos (vem daí a denominação enteramina), sendo sintetizada a partir do aminoácido L-triptofano e catabolizada pela enzima monoaminoxidase.^(4,8) A serotonina age tanto periféricamente, sobre os vasos e músculos, regulando o tônus vascular e a motilidade gastrointestinal, como de forma central, influenciando a percepção da

dor, o humor, o comportamento afetivo e o sono.^(2,4) Até o momento, conhecemos sete tipos de receptores serotoninérgicos, com seus respectivos subtipos. O papel de muito deles não está totalmente esclarecido, mas há fortes evidências de que os receptores 5-HT_{2A} estão implicados no desencadeamento da SS.^(1-4,6) É provável, por outro lado, que não haja participação dos receptores 5-HT_{1A} no seu desencadeamento.⁽⁵⁾

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico da síndrome serotoninérgica repousa-se sobre três pilares, quais sejam, a alteração do estado mental, anormalidades neuromusculares e hiperatividade autonômica.^(1,2) Os achados estatisticamente mais associados à SS são primariamente as manifestações neuromusculares, como clônus ocular, clônus muscular (espontâneo ou induzido), hipertonia muscular e hiperreflexia osteotendinosa profunda.^(1,2) Geralmente, o aumento dos reflexos tendinosos e o clônus muscular são mais acentuados nos membros inferiores.^(1,2) Dentre as manifestações autonômicas, as mais encontradas são a taquicardia, a midríase e a diaforese; e dentre as alterações do estado mental, são encontradas a agitação e o *delirium*.⁽²⁾ A hipertermia (>38 graus), que é consequência da hipertonia muscular, não está fortemente associada à SS, mas a sua presença denota os casos mais severos.⁽²⁾ O início das manifestações geralmente é rápido, sendo que em torno de 60% dos casos os sintomas surgem entre seis e oito horas após o início (ou aumento da dose) da medicação envolvida ou o acréscimo de uma segunda droga serotoninérgica.^(2,3)

DIAGNÓSTICO

Diante de um caso suspeito, é fundamental fazer um rápido levantamento sobre os medicamentos utilizados pelo paciente, e também se foi introduzido um novo fármaco. Desta forma, ao abordarmos um paciente que se apresenta agitado, sudoreico, taquicárdico, com pupilas midriáticas, e, principalmente com hipertonia muscular, clônus muscular e aumento dos reflexos ostendinosos profundos, há que considerar o diagnóstico da síndrome serotoninérgica. Lembramos que o clônus talvez seja o achado mais importante, e que a hipertermia, quando ocorre, indica os casos mais graves.⁽²⁾ Os exames complementares não confirmam o diagnóstico da síndrome serotoninérgica, mas sim as suas complicações.^(2,3)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios de Hunter apresentam maior sensibilidade e especificidade, sendo, portanto, os mais recomendados.⁽¹⁻³⁾ Por outro lado, os critérios de Sternbach apresentam sensibilidade e especificidade menores, podendo excluir assim, os casos leves ou de evolução subaguda.⁽¹⁻³⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentre várias condições incluídas no diagnóstico diferencial da SS, a síndrome anticolinérgica, a síndrome neuroléptica maligna e a hipertermia maligna figuram-se como as mais importantes.⁽¹⁻³⁾ Outra condição de rara ocorrência, mas que pode colocar a vida do paciente em risco, é a síndrome decorrente da retirada do baclofen, a qual se caracteriza por aumento de temperatura, instabilidade autonômica, espasmo e rigidez musculares. Esta síndrome apresenta boa resposta aos antagonistas dos receptores 5-HT_{2A}, como a ciproheptadina.⁽¹⁾

TRATAMENTO

Com finalidade terapêutica, podemos dividir a síndrome serotoninérgica (SS) em três graus de severidade:⁽¹⁻³⁾

– **Síndrome serotoninérgica com manifestações leves:** este quadro geralmente decorre de uma reação adversa a uma única droga usada em doses terapêuticas. Os sintomas e sinais desaparecem assim que a medicação envolvida é retirada. Neste caso, além da monitorização do paciente, são indicados os benzodiazepínicos;

– **Síndrome serotoninérgica com manifestações moderadas:** geralmente decorre do uso excessivo de uma única droga, sendo que nestes casos, a ciproheptadina (antagonista dos receptores 5-HT_{2A}) pode ser indicada.

– **Síndrome serotoninérgica com manifestações graves (crise serotoninérgica):** geralmente este quadro surge em decorrência da combinação de drogas serotoninérgicas que agem em sítios diferentes (ISRS + IMAO). Neste caso, em decorrência da hipertonia muscular, ocorre acentuada hipertermia (temperatura acima de 41 graus), podendo consequentemente ocorrer rabdomiólise, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada. Este quadro configura, portanto, uma emergência médica, sendo necessárias medidas urgentes

e mais agressivas como sedação, relaxamento muscular, intubação e o resfriamento corporal. Como a hipertermia é decorrente da rigidez muscular, e não de alteração hipotalâmica, os medicamentos antipiréticos são ineficazes. A mortalidade varia de 2% a 12%.

Com o tratamento adequado, o quadro clínico é revertido dentro de 24 horas em 60% dos pacientes, mas quando a SS decorre de drogas de meia-vida longa, os sinais e sintomas podem permanecer por mais tempo.⁽⁷⁾

DISCUSSÃO

Há quase 50 anos a serotonina tem sido implicada na fisiopatologia da enxaqueca, embora o seu mecanismo ainda não tenha sido totalmente elucidado. A hipótese de que pacientes migranosos apresentam cronicamente baixos níveis de serotonina é sustentada há muito tempo.⁽⁸⁾ Existe uma anormalidade da atividade serotoninérgica na enxaqueca e na depressão, e os medicamentos que modificam esta atividade podem ser efetivos nestas duas moléstias, ou seja, as triptanas e os antidepressivos. Portanto, não é surpreendente saber que portadores de enxaqueca fazem uso combinado destes fármacos.^(7,9)

Em julho de 2006, o FDA emitiu um alerta, sugerindo que a combinação de uma triptana com antidepressivos de ação dual ou inibidores seletivos de recepção da serotonina (ISRSs) aumentaria o risco de ocorrência da síndrome serotoninérgica. Foram citados 29 casos e posteriormente, mais onze casos foram reportados ao FDA, todos com nível de evidência IV.⁽⁷⁾ Dentre os 29 casos citados pelo FDA, apenas um terço preencheu os critérios de Sternbach e nenhum deles preencheu os critérios de Hunter.^(7,9,11,12) Durante o período de 2003 a 2004, 3.874.367 pacientes fizeram uso de triptanas, 50.402.149 usaram ISRSs ou antidepressivos de ação dual e 694.276 usaram simultaneamente estes fármacos.⁽¹²⁾ Estima-se que a incidência anual da SS decorrente do uso combinado de triptanas e ISRS seja de <0,03%, sendo a dos casos que podem colocar a vida do paciente em risco <0,002%.⁽¹¹⁾ Portanto, a incidência dos casos de SS decorrentes do uso combinado de uma triptana e um ISRS seria menor que a dos casos decorrentes do uso isolado deste antidepressivo.⁽¹¹⁾

Mas, será que o uso das triptanas aumenta o risco de ocorrência da síndrome serotoninérgica? No relato de onze casos de suposta SS decorrente do uso de triptanas, os autores não detalharam os casos, nem citaram se eles preencheram os critérios de Sternbach ou

de Hunter.⁽⁷⁾ Por outro lado, esta síndrome pode ocorrer quando os ISRSs são usados isoladamente.⁽¹¹⁾ Acredita-se que a síndrome serotoninérgica seja devida a estimulação dos receptores 5-HT_{2A}, sendo pouco provável a participação dos receptores 5-HT_{1A}.⁽⁵⁾ Por outro lado, as triptanas são agonistas dos receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F}, possuindo alta afinidade por estes receptores, e baixa afinidade pelos receptores 5-HT_{1A}.⁽⁷⁾ As triptanas não apresentam atividade farmacológica sobre os receptores 5-HT_{2A}, se usadas em doses indicadas para o uso clínico.^(6,11) Portanto, se esta síndrome decorre da ativação excessiva dos receptores 5-HT_{2A}, a adição das triptanas não aumentaria o risco.⁽¹¹⁾

Em um grupo de 1.874 pacientes que fizeram uso combinado de sumatriptana subcutâneo e ISRS, nenhum caso de síndrome serotoninérgica foi relatado.⁽¹¹⁾ Em doze pacientes que usaram concomitantemente paroxetina e rizatriptana, também nenhum caso de SS foi relatado, sendo que o mesmo ocorreu em 16 pacientes que usaram zolmitriptana e fluoxetina.⁽¹¹⁾

Mathew e colaboradores⁽¹³⁾ relataram seis pacientes migranosos que teriam desenvolvido suposta síndrome serotoninérgica, sendo que cinco faziam uso combinado de sumatriptana ou diidroergotamina com drogas serotoninérgicas, porém sem preencher os critérios de Hunter.⁽⁵⁾

No Brasil, Kavazzalli e Grezesuik⁽¹⁴⁾ relataram, em 1999, o primeiro caso de síndrome serotoninérgica desencadeada pelo uso isolado de paroxetina, e em dose terapêutica (20 mg/dia). No Canadá, Franck também relatou um caso de SS atribuída ao uso de dose terapêutica de paroxetina em um paciente masculino de 80 anos de idade.⁽³⁾

Bonetto e colaboradores⁽¹⁵⁾ relataram um caso de síndrome serotoninérgica acompanhada de crises convulsivas e rabdomiólise induzidas pelo uso concomitante de fluoxetina (60 mg/dia), *Hypericum perforatum* ("erva de São João") e eletriptana, citando que crises epilêpticas poderiam ocorrer em casos severos. Em relação a esta publicação, Evans posicionou-se da seguinte forma⁽¹⁰⁾: "Eu li o artigo 'Síndrome serotoninérgica e rabdomiólise induzida pelo uso concomitante de triptanas, fluoxetina e hypericum, por Bonetto et al, com preocupação...' Acreditamos que Evans tinha razão para preocupar-se, pois este relato gerou algumas dúvidas, e, além do mais, as manifestações descritas não preenchem os critérios de Hunter, mais sensíveis e específicos que aqueles de Sternbach.⁽¹⁻³⁾

CONCLUSÃO

A síndrome serotoninérgica provavelmente é uma condição mais prevalente do que podemos imaginar, uma vez que ela é desconhecida pela vasta maioria dos médicos, não sendo, portanto, diagnosticada e reportada. Os casos mais severos desta síndrome decorrem da combinação de medicamentos que atuam em sítios diversos, como os IMAOs e os ISRSs ou os antidepressivos duais, levando a uma estimulação excessiva dos receptores 5-HT_{2A}.

Quanto às triptanas, não há dados suficientes para que possamos julgar se estas drogas, agindo isoladamente, ou associadas aos ISRSs ou antidepressivos de ação dual possam, de fato, desencadear a síndrome serotoninérgica. Como concluiu John Rothrock, editor do periódico *Headache*:⁽⁹⁾ "Não obstante, o uso simultâneo de antidepressivos e triptanas parece ser justificado sob o ponto-de-vista clínico". Devido à seriedade desta síndrome, devemos ser prudentes e aguardar novos relatos. Apesar de tudo, podemos concluir que, em relação ao envolvimento das triptanas na síndrome serotoninérgica, talvez haja "muita fumaça e pouco fogo".

REFERÊNCIAS

1. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust*. 2007; 187(6):361-5.
2. Boyer EW, Shannon Michael. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112-20.
3. Franck C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician*. 2008;54(7):988-92.
4. Hall M & Buckley. Serotonin syndrome. *Aust Prescr* 2003;26:62-3. [consultado em 10 de junho de 2013]. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/26/3/62/3>.
5. Gillman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache*. 2010;50(2):264-72.
6. Shapiro RE. Serotonin syndrome with triptans: Facts vs. Fear. Information for health care professionals [Internet]. New Jersey: American Headache Society; [consultado em 10 de junho de 2013]. Available in: http://www.americanheadachesociety.org/assets/1/7/ahs_shapiro.pdf.
7. Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, Sun-Edelstein C, Tietjen GE. The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society Position Paper. *Headache*. 2010; 50(6):1089-99.
8. Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology*. 1960;10:107-11.

9. Rothrock JF. Triptans, SSRIs/SNRIs and serotonin syndrome. *Headache*. 2010;50(6):1101-2.
10. Evans RW. Triptans and serotonin syndrome. *Cephalalgia*, 2008;28(5):573-5.
11. Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans and the potencial for drug-drug interactions. *Headache*. 2007;47(2): 266-9.
12. Sclair DA, Robinson LM, Skaer TL. Concomitant triptan and SSRI or SNRI use: a risk for serotonin syndrome. *Headache*. 2008; 48(1):126-9.
13. Mathew NT, Tietjen GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacology. *Cephalalgia*. 1996; 16(5):323-7.
14. Cavallazzi LO, Grezesiuk AK. Serotonin syndrome associated to the use of paroxetine. Case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57(3B):886-9.
15. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, Cagnin A. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalalgia*. 2007;27(12):1421-3.

Correspondence

Roldão Faleiro de Almeida

*Rua Castelo de Guimarães, 471/401 - Bairro Castelo
31330-250 – Belo Horizonte, MG
E-mail: roldaoalmeida@ig.com.br*