



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA**

VICTOR FREITAS FIGUEIREDO

**SÍNDROME SEROTONINÉRGICA POR USO DE AGENTES
SEROTONINÉRGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SALVADOR - BA
2023**

VICTOR FREITAS FIGUEIREDO

**SÍNDROME SEROTONINÉRGICA POR USO DE AGENTES
SEROTONINÉRGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos,
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º
ano do curso de Medicina

Orientador (a): Prof. Msc. Sérgio Lacerda
Barros da Cruz

**SALVADOR
2023**

RESUMO

Introdução: Síndrome serotoninérgica (SS) é um estado tóxico potencialmente fatal que ocorre com o aumento da atividade periférica e central de serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT). Entre os sintomas e sinais que podem se desenvolver na vigência dessa condição, estão hipertermia, alterações no estado de consciência, confusão, convulsões, hiperativação autonômica e muscular, choque e morte. O diagnóstico é clínico, embasado na avaliação do exame físico, da história coletada e relato do uso de agentes serotoninérgicos. A SS é considerada uma condição rara e a maior parte das ocorrências de SS é atribuída ao uso e interação de agentes serotoninérgicos. **Objetivo:** Elencar quais agentes serotoninérgicos estão sob uso em estudos observacionais de síndrome serotoninérgica a fim apontar a frequência de instalação de SS pelo uso de cada um deles. **Metodologia:** O trabalho é uma revisão sistemática de literatura de estudos observacionais. Os estudos foram buscados nas bases de dados MEDLINE/PubMed, através da combinação de descritores de ciências em saúde e operadores booleanos. A estratégia de busca utilizada foi (("serotonin syndrome"[MeSH Terms] OR ("serotonin"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "serotonin syndrome"[All Fields]) AND ("aetiologie"[All Fields] OR "aetiologies"[All Fields] OR "aetiology"[All Fields] OR "etiologies"[All Fields] OR "etiology"[MeSH Subheading] OR "etiology"[All Fields] OR "causality"[MeSH Terms] OR "causality"[All Fields])) AND ((observationalstudy[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter])). **Resultados:** a busca resultou em 19 artigos, dos quais 14 foram eliminados por não tratarem em seus títulos ou resumos sobre síndrome serotoninérgica, toxicidade serotoninérgica ou sinônimos. Nos 5 trabalhos avaliados, foram relatados 39 casos de síndrome serotoninérgicas, sendo os fármacos mais frequentemente usados nesses casos a ondansetrona (Antagonista 5-HT₃), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, por fim, os opioides. **Conclusão:** os fármacos mais frequentemente implicados no desfecho de toxicidade serotoninérgica nos estudos avaliados são os antagonistas de 5-HT₃, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina e os opioides

Palavras-chave: Síndrome serotoninérgica. Toxicidade serotoninérgica. Agentes serotoninérgicos. Interação farmacológica.

ABSTRACT

Introduction: Serotonin syndrome (SS) is a potentially fatal toxic condition that occurs with increased peripheral and central serotonin (5-hydroxytryptamine or 5-HT) activity. Among the symptoms and signs that can develop in the presence of this condition are hyperthermia, changes in consciousness, confusion, seizures, autonomic and muscular hyperactivation, shock, and death. The diagnosis is clinical, based on the physical examination, collected history, and reported use of serotonergic agents. SS is considered a rare condition, and most cases of SS are attributed to the use and interaction of serotonergic agents.

Objective: To list which serotonergic agents are under use in observational studies of serotonin syndrome to determine the frequency of SS occurrence with the use of each of them. **Methodology:** This work is a systematic literature review of observational studies. The studies were searched in the MEDLINE/PubMed database, using a combination of health sciences descriptors and Boolean operators. The search strategy used was (("serotonin syndrome"[MeSH Terms] OR ("serotonin"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "serotonin syndrome"[All Fields]) AND ("aetiologie"[All Fields] OR "aetiologies"[All Fields] OR "aetiology"[All Fields] OR "etiologies"[All Fields] OR "etiology"[MeSH Subheading] OR "etiology"[All Fields] OR "causality"[MeSH Terms] OR "causality"[All Fields])) AND ((observational study[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter])). **Results:** The search resulted in 19 articles, of which 14 were eliminated because they did not address serotonin syndrome, serotonergic toxicity, or synonyms in their titles or abstracts. In the 5 evaluated studies, 39 cases of serotonin syndrome were reported, with the most frequently used drugs in these cases being ondansetron (5-HT₃ antagonist), selective serotonin reuptake inhibitors, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, and opioids. **Conclusion:** The drugs most frequently implicated in the outcome of serotonergic toxicity in the evaluated studies are 5-HT₃ antagonists, selective serotonin reuptake inhibitors, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, and opioids.

Keywords: Serotonin syndrome. Serotonergic toxicity. Serotonergic agents. Pharmacological interaction.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVO	8
3 REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1 Definição	9
3.2 Fisiopatologia	9
3.3 Critérios diagnósticos	11
3.4 Medicações relacionadas ao desenvolvimento de SS	12
4 METODOLOGIA	14
4.1 Desenho de estudo	14
4.2 Estratégia de busca	14
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	14
4.4 Identificação e seleção de estudos	15
4.5 Extração de dados	15
4.6 Avaliação de qualidade metodológica dos artigos	15
4.7 Aspectos éticos	15
4.8 Orçamento	16
5 RESULTADOS	17
5.1 Seleção de estudos e fluxograma	17
5.2 Características gerais dos estudos	18
5.3 Dados extraídos dos estudos selecionados	18
5.4 Análises de qualidade pelos critérios de Newcastle-Ottawa	21
6 DISCUSSÃO	24
7 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

Síndrome serotoninérgica (SS) é um estado tóxico potencialmente fatal que ocorre com o aumento da atividade periférica e central de serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), no qual há ativação intensa de receptores 5HT1a e 5HT2a no sistema nervoso central ¹. Normalmente está relacionada com o uso de substâncias exógenas (como o aminoácido triptofano)² e interações entre fármacos serotoninérgicos, especialmente com os antidepressivos da classe dos inibidores das monoaminooxidases (IMAOs) ¹.

Entre os sintomas e sinais que podem se desenvolver na vigência dessa condição, estão: hipertermia, alterações no estado de consciência, confusão, convulsões, hiperativação autonômica e muscular, choque e morte ³.

O diagnóstico é clínico, embasado na avaliação do exame físico, da história coletada e relato do uso de agentes serotoninérgicos. Contudo, alguns sistemas de critérios diagnósticos objetivos foram propostos, com destaque para os critérios de Hunter, os de Sternbach e os Radomski. Dentre estes, os critérios de Hunter são os mais utilizados, apesar de sua acurácia diante dos outros critérios ser questionada atualmente.⁴

A SS é considerada uma condição rara. Em um estudo de uma coorte retrospectiva com pacientes em uso de ao menos um agente serotoninérgico, a incidência de SS foi de 0,9 a 2,3 casos a cada 1000 indivíduos ⁵. Entretanto, esse dado não pode ser seguramente extrapolado para populações diferentes da do estudo (e.g. a população brasileira), dada a possibilidade de modificação da incidência pelo perfil da amostra estudada. Diante disso, e considerando o aumento do uso de fármacos que interferem no metabolismo da serotonina, a relevância clínica da SS não pode ser descartada.

A maior parte das ocorrências de SS são atribuídas ao uso e interação de agentes serotoninérgicos, motivo pelo qual a utilização de tais fármacos entra em todos os sistemas de critérios diagnósticos de SS supracitados ⁴. Dada a magnitude da sua relação com o uso de fármacos, parte da literatura sugere o uso do termo toxicidade serotoninérgica ⁶. Dentre estes agentes, é dado especial destaque aos IMAOs, com alguns estudos sugerindo que a SS ocorre quase exclusivamente na vigência do uso de IMAOs. Entretanto, tal conclusão foi

questionada por uma revisão sistemática de casos recente ³ que aponta que, de 173 casos severos de SS analisados, em 41% foi constatado o uso de IMAOs.

Portanto, haja vista a potencial letalidade da SS, bem como a ocorrência de casos em que não há uso de IMAOs, é pertinente investigar quais fármacos ou substâncias exógenas estão sob uso mais frequentemente em casos relatados de SS, a fim de estimar o risco de ocorrência da síndrome pelo uso de cada agente serotoninérgico. Para tal fim, o presente trabalho se propõe a realizar uma revisão sistemática de literatura.

2. OBJETIVO

Elencar quais agentes serotoninérgicos estão sob uso em estudos observacionais de síndrome serotoninérgica publicados na literatura nos últimos 10 anos, a fim apontar a frequência de instalação de SS pelo uso de cada um deles.

3. Revisão de literatura

a. Definição

Síndrome Serotoninérgica (SS) pode ser definida como a condição clínica em que há hiperatividade serotoninérgica no sistema nervoso central e periférico⁷ com a presença de tríade: hiperatividade autonômica, alteração do estado mental e anormalidades neuromusculares.²

A SS ocorre exclusivamente por interações farmacológicas, dada a sua relação com a atividade serotoninérgica e ativação intensa dos receptores 5HT1a e 5HT2a. Quaisquer fármacos que aumentem a ativação dos receptores de serotonina podem levar potencialmente a um quadro de SS³, dentre as quais estão: inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS); inibidores das monoaminoxidases (IMAOs), opioides, antiemético e, mais recentemente, as novas substâncias psicoativas (NPS).⁷

SS é uma condição rara, advinda de reações adversas a fármacos, mas que tem curso potencialmente fatal. Uma coorte retrospectiva⁵ apontou a incidência de SS de 0,23% em pacientes sob uso de agentes serotoninérgicos e de 0,07% na população em geral. Apesar de pouco frequente, a instalação e evolução do quadro pode ser rápida e é potencialmente fatal. Ademais, SS é uma condição de apresentação clínica variada e que pode ser confundida com outras patologias como a síndrome neuroepiléptica maligna². Diante disso e do aumento do uso clínico de agentes serotoninérgicos, a relevância clínica da SS não pode ser descartada.

b. Fisiopatologia

O mecanismo exato pelo qual se desencadeia a SS ainda não é completamente esclarecido² e grande parte dos dados utilizados para a produção de estudos que investigam o meio pelo qual a SS ocorre em escala molecular são baseados em modelos animais.

Há pouco tempo, a teoria prevalente em relação à SS era de que os receptores 5HT1A. No entanto, estudos em modelos animais indicaram que, em casos de SS, a hipertermia e a hiperexcitabilidade muscular (sintomas chaves do quadro) estão ligados à ativação do receptor 5HT2A. Ao contrário, a estimulação direta dos receptores 5HT1A pode estar relacionada à hipotermia.

Entretanto, esses dados são inconclusivos e não elucidam qual o papel de cada na fisiopatologia da SS.

Estudos em modelos animais também indicam que moduladores alostéricos positivos de GABA α foram eficazes em reduzir a hipertermia em SS instalada, o que aponta para a possibilidade de essa via de sinalização também estar envolvida na fisiopatologia da síndrome.

A síndrome serotoninérgica ocorre por alterações na atividade serotoninérgica. Por sua vez, a ativação de receptores de serotonina está relacionada à disponibilidade de serotonina – especialmente na fenda sináptica. É possível modificar a disponibilidade de serotonina por dois mecanismos: alterando a síntese e liberação ou a recaptção e a depuração. Os agentes serotoninérgicos capazes de desencadear um quadro de SS agem em uma dessas duas vias.

Quanto à síntese, a serotonina é sintetizada a partir do aminoácido L-triptofano, através de uma série de reações enzimáticas. Alguns estudos sugerem que o aumento da ingestão dietética de triptofano pode estar relacionada, ou pode facilitar, um quadro de SS.

Quando à terminação dos efeitos da serotonina, esta se dá pela recaptção e pelo metabolismo. A retirada das moléculas de 5HT da fenda sináptica se dá por meio do transportador de serotonina (SERT), presente nos axônios dos neurônios pré-sinápticos. A inibição desses transportadores leva ao acúmulo de serotonina na fenda sináptica, o que pode aumentar a atividade dos receptores serotoninérgicos, de modo a propiciar a instalação de um quadro de SS.

A outra forma pela qual se dá a terminação dos efeitos da serotonina é a metabolização. A via primordial pela qual 5HT é metabolizado é através da enzima monoaminaoxidase (MAO), que converte 5HT em 5-hidroxialdeído, que é oxidado por outra enzima, produzindo ácido 5-hidroxiindoleacético (5-IHAA). Existem subtipos da enzima MAO, mais notadamente a MAO-A e a MAO-B. A isoenzima MAO-A está relacionada mais fortemente ao metabolismo de serotonina e norepinefrina. Inibidores das MAO (IMAOs) podem aumentar a disponibilidade de serotonina por diminuição da sua metabolização, dessa forma, essa classe de fármaco está fortemente relacionada ao quadro de hiperatividade serotoninérgica nos quadros de SS. Os IMAOs não seletivos

(inibidores de MAO-A e B) e de inibição não reversível estão relacionados a casos mais severos de SS ².

A maior parte dos casos relatados de SS ocorre com interação de mais de um agente serotoninérgico e frequentemente está mais relacionada ao uso de IMAOs, apesar de haver relatos de SS em pacientes sob uso de apenas um fármaco ⁴. Ao analisar as vias de ação do 5HT, é possível compreender que a associação, por exemplo, de um ISRS com um IMAO é capaz de desencadear o quadro de hiperatividade serotoninérgica central e periférica que caracteriza a SS.

c. Critérios diagnósticos

O diagnóstico de SS é clínico, sem testes diagnósticos objetivos. Contudo, existem três escalas (ou classificações) de critérios diagnósticos que frequentemente são usadas: os critérios de Hunter (HC); os critérios de Sternbach e os critérios de Radomski. Todos esses sistemas de critérios diagnósticos incluem sintomas frequentemente associados à SS, apesar de os critérios de Hunter se ater mais aos sintomas neuromusculares, ao passo que os critérios de Sternbach e Radomski consideram também sintomas cognitivos e autonômicos ⁴.

Dentre os três sistemas diagnósticos citados, os critérios de Hunter são a escala mais frequentemente utilizada, apesar de uma revisão sistemática de literatura recente apontar que os HC podem não ser superiores às outras escalas diagnósticas ⁴, que identificou que de 299 casos de SS estudados, os HC não teriam identificado 35,7% dos casos de rabdomiólise advinda de SS e 35,1% dos casos de SS que precisaram de tratamento intensivo.

A mesma revisão identificou confusão e agitação como as alterações do estado mental mais frequentes em casos diagnosticados de SS. Quanto aos sintomas neuromusculares, foram mais presentes tremores, hiperreflexia e hipertonia. No campo dos sintomas autonômicos, os mais frequentes foram taquicardia, hipertensão e febre. Em casos severos de SS, é possível a instalação de um quadro de rabdomiólise, situação na qual se tornam mais frequentes sintomas autonômicos como febre e hipertermia.

Por ter apresentação clínica similar a outros quadros, como síndrome neuroepiléptica maligna (NMS), o diagnóstico de SS não deve se pautar apenas

nos sintomas apresentados, mas também em critérios etiológicos, em especial a exposição a fármacos serotoninérgicos – em sua qualidade e quantidade.

d. Medicções relacionadas ao desenvolvimento de SS

A principal causa de SS é o uso de múltiplos fármacos que interferem na dinâmica de síntese, liberação e metabolismo de 5HT ou que ativem os receptores de serotonina. Dessa forma, podem contribuir para instalação de um quadro de SS quaisquer fármacos que aumente a síntese de serotonina, aumente a liberação de serotonina, iniba a recaptção de serotonina, diminua seu metabolismo, iniba as enzimas do citocromo P450 envolvidas na sua depuração ou estimule diretamente os receptores de 5HT. ²

Alguns estudos apontam que a combinação de IMAOs com ISRS, inibidores da recaptção de noradrenalina (ISRN) ou outro IMAO é a que apresenta o maior risco de desencadear um quadro de SS ⁸. Apesar disso, não é descartado que aumento na síntese de serotonina ou que a diminuição da sua depuração (como pelos IMAOs) não possam, isoladamente, propiciar aumento na estimulação dos receptores de 5HT a ponto de caracterizar a patologia. O uso suplementar de L-triptofano em conjunto com inibidores de MAO-A foi relacionado à SS. ²

Outras substâncias são podem gerar aumento na concentração e disponibilidade de 5HT na fenda sináptica sem necessariamente influenciar sua síntese ou metabolização. É o caso de estimulantes, drogas psicodélicas e opioides, como as anfetaminas, que podem estar associados ao aumento localizado da liberação de serotonina. Os exatos mecanismos pelos quais o uso de analgésicos opioides está relacionado à liberação de serotonina não estão completamente esclarecidos, contudo, um estudo recente indicou que opioides podem estar relacionados a ativação de receptores serotoninérgicos pós-sinápticos, bem como à inibição pré-sináptica da liberação de GABA ⁹. Além disso, sabe-se que opioides com propriedades farmacológicas diferentes geram diferentes padrões de liberação de serotonina em modelos animais ¹⁰.

Além disso, é possível que substâncias não endógenas capazes de estimular diretamente os receptores de 5HT possam influenciar na dinâmica de ativação dos receptores o bastante para favorecer um quadro de SS, dada a presença de outros fatores predisponentes. É o caso da bupiriona e do LSD. O

azul de metileno (MB), substância usualmente utilizada como corante em procedimentos cirúrgicos e para tratamento de methemoglobinemia induzida por drogas, foi relatada a ocorrência de SS em diversos pacientes que faziam uso de inibidores da recaptção de serotonina (seletivos ou não) em pós-cirúrgico de paratireoidectomia onde foi utilizado MB ¹¹, isso somado a indícios de que MB pode agir como um IMAO fez surgir a hipótese de relação entre MB e SS. No entanto, estudos que investigaram essa relação, apesar de sugestivos, foram inconclusivos.

Por fim, cabe mencionar o carbonato de lítio, fármaco frequentemente usado para controle clínico de transtornos de humor. O lítio pode estar potencialmente implicado na SS ¹² por conta da sua ação sensibilizadora de receptores pós-sinápticos de 5HT. Dada a frequência em que lítio e agentes serotoninérgicos (como ISRS e IMAOs) são usados em conjunto, essa interação pode ter frequência relevante.

Dessa forma, é evidente que uma grande variedade de fármacos é capaz de influenciar em algum grau a dinâmica da serotonina. Como muitos desses fármacos são usados frequentemente para tratar condições clínicas comórbidas, situações propícias para o desenvolvimento de SS são diversas.

4. METODOLOGIA

a. Desenho de estudo

O presente trabalho é uma revisão sistemática de literatura de estudos de coorte e de caso controle.

b. Estratégia de busca

Os trabalhos foram buscados nas bases de dados das plataformas MEDLINE/PubMed, com a seguinte estratégia de busca, considerando descritores em saúde e operadores booleanos: (("serotonin syndrome"[MeSH Terms] OR ("serotonin"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "serotonin syndrome"[All Fields]) AND ("aetiologie"[All Fields] OR "aetiologies"[All Fields] OR "aetiology"[All Fields] OR "etiologies"[All Fields] OR "etiology"[MeSH Subheading] OR "etiology"[All Fields] OR "causality"[MeSH Terms] OR "causality"[All Fields])) AND ((observationalstudy[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))

c. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos do tipo coorte e estudo de caso controle, encontrados nas bases de dados MEDLINE/PubMed, após a pesquisa através da estratégia de busca descrita no tópico anterior, publicados nos últimos 5 anos, em inglês ou português.

Serão aplicados os seguintes critérios de triagem para a inclusão:

- A) Trabalhos com desenho de estudo de coorte e estudos de caso controle.
- B) Estudos relacionados a pacientes com diagnóstico de síndrome serotoninérgica
- C) Estudos em que seja possível identificar fármacos e outras substâncias relevantes que os pacientes fizeram uso.
- D) Estudos em língua portuguesa ou inglês.

Quanto aos critérios de exclusão, serão eliminados os trabalhos:

- A) Que não estejam integralmente disponíveis
- B) Publicados há mais de 10 anos
- C) Que demonstrarem pelo título ou resumo que não se relacionam diretamente com a temática da presente revisão

D) Estudos que não contenham expressamente no título ou resumo a expressão síndrome serotoninérgica ou toxicidade serotoninérgica.

d. Identificação e seleção de estudos

Os trabalhos foram identificados e selecionados pelo autor e por mais dois revisores independentes. A triagem definida nos critérios de inclusão e exclusão foi feita por cada uma das três partes, de forma independente, considerando título e resumo dos artigos encontrados mediante aplicação da estratégia de busca.

e. Extração de dados

Os dados extraídos dos estudos selecionados serão: nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho de estudo, diagnóstico de síndrome serotoninérgica, idade, sexo, medicações sob uso ou com histórico de uso recente, uso de escala diagnóstica (presente ou ausente), desfecho e conclusões.

f. Avaliação de qualidade metodológica dos artigos

Dado que foram utilizados estudos observacionais, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa para a avaliação metodológica dos estudos selecionados. O referido instrumento determina a qualidade metodológica de estudos de caso controle ou de coorte e, para isso, considera 8 itens, divididos em 3 categorias (ambos especificados na tabela 4).

Como os trabalhos selecionados foram do tipo series de casos ou casos consecutivos, utilizaram-se os critérios de valoração de estudos de caso controle.

g. Aspectos éticos

Não foi necessária a submissão do presente trabalho para aprovação de comitê de ética em pesquisa, uma vez que se trata de uma revisão sistemática de literatura.

h. Orçamento

Para realização do trabalho foram utilizados os seguintes recursos:

- a) MacBook Air M1 256gb no valor de R\$ 7.100,00 (sete mil e cem reais)
- b) Pacote de internet básico no valor de R\$ 120,00 (cento e vinte reais)

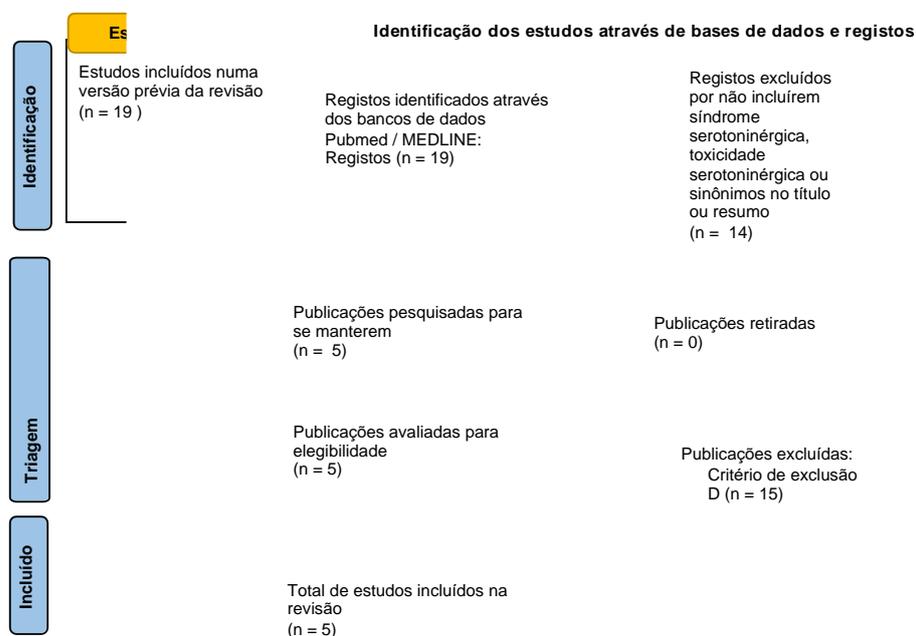
5. RESULTADOS

a. Seleção de estudos e fluxograma

Após a utilização da estratégia de busca definida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, foram encontrados 19 trabalhos. Destes, 14 foram retirados por não conterem expressamente no título ou resumo a expressão síndrome serotoninérgica ou toxicidade serotoninérgica, restando 5 trabalhos. Desse modo, os 5 estudos referidos foram submetidos à avaliação de qualidade pela escala de Newcastle-Ottawa.

Fluxograma 1 – Seleção dos estudos

PRISMA 2020 Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes



Fonte: adaptado de The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Traduzido por: Verónica Abreu*, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luís Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia - Portugal
de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Ao fim do procedimento foram incluídos 5 trabalhos para apreciação na presente revisão sistemática. Tal processo de seleção é ilustrado acima no fluxograma 1, com base no protocolo PRISMA 2020.

b. Características gerais dos estudos

Os estudos selecionados foram todos publicados nos últimos 9 anos, em língua inglesa e são do tipo observacional, em sua maior parte retrospectivos, a não ser por uma exceção (qual seja, o publicado por Prakash, S. et al.), como ilustrado abaixo na tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos

	Autor/Ano	Idioma	Revista	Título	Modelo de estudo
1	Prakash, S. <i>et al.</i> , 2021	Inglês	Journal of Critical Care	The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: A prospective observational study.	Observacional prospectivo
2	Cooper, J. M. <i>et al.</i> , 2016	Inglês	Clinical Toxicology	Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures, and cardiovascular effects	Observacional retrospectivo
3	Beaune, Sebastien <i>et al.</i> , 2015	Inglês	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	Do Serotonin Reuptake Inhibitors Worsen Outcome of Patients Referred to the Emergency Department for Deliberate Multi-drug Exposure?	Observacional retrospectivo
4	Ryan, Nicole M <i>et al.</i> , 2015	Inglês	Clinical Toxicology	Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely.	Observacional retrospectivo
5	Berling, I <i>et al.</i> , 2014	Inglês	Clinical Toxicology	Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity	Observacional retrospectivo

Ademais, em virtude dos critérios de inclusão e exclusão, todos os artigos avaliam a relação do desfecho síndrome serotoninérgica com a exposição a agentes serotoninérgicos, em ingestão de apenas um fármaco ou em co-ingestão.

c. Dados extraídos dos estudos selecionados

Os dados colhidos dos estudos selecionados são apresentados a seguir e resumidos nas tabelas 2 e 3.

Em Prakash (2021) foram avaliados retrospectivamente um total de 309 pacientes de uma unidade de tratamento intensivo. Desses 309 casos, foram apontados 24 diagnósticos retrospectivos de síndrome serotoninérgica, sendo os agentes serotoninérgicos mais implicados a ondansetrona (58% dos casos), o tramadol (38% dos casos), o dextrometorfano (21% dos casos), a linezolida (13% dos casos) e a risperidona (4% dos casos). Por fim, dos 24 casos de síndrome serotoninérgica apontados, em 22 houve co-ingestão de um agente serotoninérgico com outro, ao passo que em 2 o registro ocorreu sob monoterapia.

Em Cooper (2016), foram avaliados 182 pacientes com relato de overdose de desvenlafaxina para a ocorrência de toxicidade serotoninérgica, dos quais 107 fizeram uso de desvenlafaxina em co-ingestão com outros fármacos e 75 fizeram uso em monoterapia. Do total de 182, foi constatada toxicidade serotoninérgica em 8 casos, dos quais 7 ocorreram no grupo de co-ingestão e um se deu no grupo monoterapia. Os agentes serotoninérgicos sob uso frequente relatados no estudo foram desvenlafaxina (100%), amitriptilina (12%), dexanfetamina (12%), duloxetina (12%), escitalopram (12%), moclobemida (12%), pseudoefedrina (12%) e venlafaxina (12%).

Em Beaune (2015) foram avaliados 444 pacientes, divididos em 2 grupos, um grupo com 148 pacientes de exposição de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e um grupo controle com 296 pacientes. Foram registrados 5 diagnósticos de síndrome serotoninérgica, todos no grupo exposição a ISRS. Todos com diagnósticos relatados se deram em pacientes que fizeram co-ingestão de ISRS com outros fármacos, sendo os agentes serotoninérgicos mais frequentemente implicados o escitalopram (22%), a venlafaxina (20%), a fluoxetina (19%), o citalopram (15%) e a paroxetina (11%).

Em Ryan (2015), foram avaliados 71 pacientes com registro de overdose de tramadol para a ocorrência de efeitos convulsões, depressão respiratória e toxicidade serotoninérgica. Não foi constatada toxicidade serotoninérgica em nenhum dos 71 casos, tanto em pacientes que fizeram apenas o uso de tramadol como naqueles que fizeram co-ingestão com ISRS, ISRSN (inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina) ou antidepressivos tricíclicos.

Em Berling (2014), foram avaliados 267 pacientes para a ocorrência de toxicidade serotoninérgica em casos de overdose de mirtazapina. Os 267

pacientes foram divididos em dois grupos, um com 89 pacientes sob uso exclusivo de mirtazapina e outro com 178 pacientes sob uso de mirtazapina e co-ingestão de outros fármacos. Dos 267 casos, foram registrados dois diagnósticos de síndrome serotoninérgica, ambos no grupo de co-ingestão. Além da mirtazapina, os agentes serotoninérgicos implicados foram a sertralina e o citalopram.

Tabela 2 – Dados coletados dos estudos

Autor/Ano	Título	Número de pacientes	Agentes serotoninérgicos em uso em algum paciente da amostra	Uso recente de agentes serotoninérgicos nos casos de SS	Desfecho
1 Prakash, S. <i>et al.</i> , 2021 ¹³	The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: A prospective observational study.	Total 309	Ondansetrona tramadol Dextrometorfano linezolida risperidona	24/24 casos	Presença de 24 diagnósticos retrospectivos de SS na população estudada
2 Cooper, J. M. <i>et al.</i> , 2016 ¹⁴	Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures, and cardiovascular effects	Total 182 75 apenas desvenlafaxina 107 Desvenlafaxina e co-ingestão	Desvenlafaxina, amitriptilina, dexanfetamina, duloxetina, escitalopram, moclobemida, pseudoefedrina, venlafaxina mirtazapina	8/8 casos	Toxicidade serotoninérgica identificada em 8 dos 182 pacientes
3 Beaune, Sebastien <i>et al.</i> , 2015 ¹⁵	Do Serotonin Reuptake Inhibitors Worsen Outcome of Patients Referred to the Emergency Department for Deliberate Multi-drug Exposure?	Total 444 148 grupo exposição ISRS 296 grupo controle	Escitalopram, venlafaxina, fluoxetina, citalopram e paroxetina	5/5 casos	5 de 148 pacientes do grupo exposição foram diagnosticados com síndrome serotoninérgica
4 Ryan, Nicole M <i>et al.</i> , 2015 ¹⁶	Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely.	Total 71	Tramadol ISRS ISRSN Antidepressivos tricíclicos	0 casos	Ausência de diagnósticos de SS.

5 Berling, I <i>et al.</i> , 2014 ¹⁷	Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity	Total 267 89 apenas mirtazapina 178 mirtazapina e co-ingestão	Mirtazapina Citalopram Escitalopram Metadona Oxicodona	2/2 casos	Dois diagnósticos de SS em pacientes em co-ingestão de mirtazapina com outra droga serotoninérgica (sertralina ou citalopram)
---	--	---	--	-----------	---

Tabela 3 – Fármacos serotoninérgicos sob uso nos casos diagnosticados de SS

Autor/Ano	Título	Diagnósticos de SS	SS em co-ingestão	SS em monoterapia	Agentes serotoninérgicos implicados
1 Prakash, S. <i>et al.</i> , 2021 ¹³	The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: A prospective observational study.	24	22	2	Ondansetrona (58%) Tramadol (38%) Dextrometorfano (21%) linezolida (13%) risperidona (4%)
2 Cooper, J. M. <i>et al.</i> , 2016 ¹⁴	Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures, and cardiovascular effects	8	7	1	Desvenlafaxina (100%) Amitriptilina (12%) Dexanfetamina (12%) Duloxetina (12%) Escitalopram (12%) Moclobemida (12%) Pseudoefedrina (12%) Venlafaxina (12%)
3 Beaune, Sebastien <i>et al.</i> , 2015 ¹⁵	Do Serotonin Reuptake Inhibitors Worsen Outcome of Patients Referred to the Emergency Department for Deliberate Multi-drug Exposure?	5	5	0	Escitalopram (22%) Venlafaxina (20%) Fluoxetina (19%) Citalopram (15%) Paroxetina (11%)
4 Ryan, Nicole M <i>et al.</i> , 2015 ¹⁶	Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely.	0	0	0	---
5 Berling, I <i>et al.</i> , 2014 ¹⁷	Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity	2	2	0	Mirtazapina (100%) Sertralina (50%) Citalopram (50%)

d. Análises de qualidade pelos critérios de Newcastle-Ottawa

Prakash (2021) pontua, na categoria seleção, no critério definição adequada dos casos expostos, no critério representatividade, no quesito seleção

de controles, bem como em definição dos controles. Contudo, não pontua em definição dos controles. Quanto à categoria comparabilidade, o trabalho não pontua. Já na categoria exposição, pontua no critério averiguação de exposição e no critério mesmo método de averiguação. Todavia, não pontua no quesito taxa de não resposta. Dessa forma, Prakash (2021) soma 5 pontos de um total de 9 na escala de Newcatle-Ottawa.

Cooper (2016), na categoria seleção, não pontua no critério definição adequada dos casos e pontua em representatividade dos casos. Todavia, não pontua nos critérios seleção e definição dos controles. Já na categoria comparabilidade, o trabalho também não pontua. Por fim, na categoria exposição, não pontua no critério determinação da exposição, pontua no critério mesmo método de avaliação para casos e controles, mas novamente não pontua no critério taxa de não resposta. Portanto, Cooper (2016) soma pontos 2 de um total de 9 na escala de Newcatle-Ottawa.

Beaune (2015), na categoria seleção, não pontua no critério definição adequada dos casos, pontua no critério representatividade dos casos, não pontua no critério seleção de controles, mas pontua no critério definição dos controles. Já na categoria comparabilidade, o artigo pontua duas vezes. Quanto à categoria exposição, não pontua no critério averiguação da exposição, pontua no critério mesmo método de averiguação e pontuou quanto à taxa de não resposta. Com base no exposto, Beaune (2015) soma 6 pontos de um total de 9 na escala de Newcatle-Ottawa.

Ryan (2015), na categoria seleção, não pontua no critério definição do caso, pontua em representatividade dos casos, mas não pontua nos critérios seleção e definição dos controles. Na categoria comparabilidade, o estudo também não pontua. Por fim, na categoria exposição, pontua no critério determinação da exposição, pontua no critério mesmo método de avaliação dos casos e controles. A respeito do critério taxa de não resposta, não pontua. Assim, Ryan (2015) soma pontos 3 de um total de 9 na escala de Newcatle-Ottawa.

Berling (2014), na categoria seleção, não pontua no critério definição adequada dos casos. Pontua no critério representatividade dos casos. Mas não pontua nos critérios seleção e definição de controles. Quanto à categoria comparabilidade, também não pontua. Por fim, na categoria exposição, não pontua no critério determinação da exposição, não pontua no critério mesmo

6. DISCUSSÃO

A presente revisão tem o objetivo de identificar os agentes serotoninérgicos sob uso em estudos observacionais de síndrome serotoninérgica publicados na literatura nos últimos 10 anos, com o intuito de apontar a possibilidade de instalação de SS pelo uso de cada um deles. Foram avaliados 5 trabalhos observacionais, com o total de 1237 pacientes, nos quais houve diagnóstico de 39 casos de toxicidade serotoninérgica.

Os dados colhidos dos estudos selecionados apontam que diversos fármacos, distintos dos IMAOs, apresentam relação com o desenvolvimento de síndrome serotoninérgica, com destaque especial para a ondansetrona, para os antidepressivos duais, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e opioides. Tal achado difere de parte da literatura que refere que a ocorrência de SS incide quase exclusivamente em pacientes sob o uso de IMAOs, como indicado em Boyer (2005).

Além disso, na maior parte dos casos avaliados nos estudos selecionados (92%), nos quais houve diagnóstico de SS, ocorreu co-ingestão de agentes serotoninérgicos. Portanto, é concebível que o desencadeamento do quadro por doses elevadas de um único agente seja pouco provável, mas não impossível. Essa possibilidade é corroborada pelos achados dos estudos de Prakash (2021) e Cooper (2016). Neste último, doses elevadas de desvenlafaxina em monoterapia foram associadas ao desencadeamento de um quadro de síndrome serotoninérgica, em apenas um dos diversos casos analisados. O referido achado se destaca por ser o único, dentre os casos avaliados nos trabalhos selecionados, em que a ocorrência do desfecho SS pôde ser associada a fármaco em uso isolado.

Ainda a respeito da utilização de apenas um fármaco, o trabalho de Ryan (2015) conclui que o uso isolado de tramadol não é provável causa da abertura de um quadro de toxicidade serotoninérgica, hipótese corroborada pelo desfecho de zero casos de SS no referido estudo em pacientes sob uso isolado desse fármaco. Entretanto, como apontado por Prakash (2021), o uso de tramadol em co-ingestão com outros fármacos que atuam no metabolismo da serotonina está associado com o desenvolvimento de toxicidade serotoninérgica. De modo que

é possível levantar a tese de que o tramadol é um fármaco que influencia no desencadeamento de um quadro de toxicidade serotoninérgica.

Já quanto ao uso de antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), os achados de Beaune (2015) indicam que o uso de ISRS aumenta o risco de desencadeamento de SS em relação a um grupo placebo que não esteve sob uso desses fármacos, uma vez que, no referido estudo, foram diagnosticados quadros de SS apenas no grupo exposto a ISRS e em co-ingestão de outros agentes serotoninérgicos, ao passo que nenhum caso foi encontrado no grupo controle.

A hipótese de que inibidores da recaptação de serotonina são potenciais facilitadores do desequilíbrio da dinâmica e metabolismo serotoninérgico que levam ao quadro estudado é presumível, dado o mecanismo de ação destes fármacos, que aumentam a disponibilidade de 5HT nas fendas sinápticas. Com o aumento do uso desses fármacos em populações como a dos Estados Unidos^{18 19}, cresceu também o número absoluto da sua implicação em casos de toxicidade serotoninérgica nessa população, com o cálculo aproximado de que 15% das overdoses de ISRS propiciem algum grau de toxicidade serotoninérgica²⁰, sem necessariamente desencadear a tríade clássica que define a Síndrome serotoninérgica: estado mental alterado, hiperatividade autonômica e anormalidades neuromusculares.¹

Apesar disso, o uso de ISRSs isoladamente tem pouca incidência mesmo dentre os casos de fatalidades associadas ao uso desses fármacos¹⁹. Para o desenvolvimento do desfecho SS o uso de ISRSs apresenta risco maior quando em associação com IMAOs.²¹

Já a respeito da mirtazapina, antidepressivo da classe dos tetracíclicos atípicos, fármaco avaliado no estudo de Berling (2014). Se sugere que o uso isolado de tal droga é improvável de desencadear quadro de toxicidade serotoninérgica, entretanto, identificou dois quadros de SS em situações em que mirtazapina foi co-ingerida com um ISRS, em específico a sertralina e o citalopram. Tal fato corrobora a noção de ISRSs como atores coadjuvantes relevantes no estudo de SS.

Por outro lado, é relevante destacar que os estudos avaliados são passíveis de fatores de confusão inerentes aos estudos observacionais, de modo que possíveis diferenças entre as características das populações estudadas

tenham afetado os achados neles encontrados. Além disso, segundo os critérios utilizados para avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais, os trabalhos apreciados se caracterizaram como de qualidade mediana ou baixa. Portanto, tais fatores devem ser levados em consideração ao se gerar hipóteses por meio destes achados.

Por fim, destaca-se da análise que apesar de a síndrome serotoninérgica ser considerada na literatura como um evento associado confirmadamente apenas ao uso de IMAOs, ISRS, ISRSN e liberadores de serotonina, a ondasetrona, antiemético, antagonista de 5-HT₃, esteve envolvida em mais de 50% dos casos avaliados nesta revisão. Assim, é possível que fármacos de outras classes, que, contudo, interferem no metabolismo serotoninérgico, sejam agentes que contribuem para o desfecho de toxicidade serotoninérgica. No mais, também é notável que a incidência de síndrome serotoninérgica em monoterapia nos trabalhos estudados menor em comparação a ocorrência em co-ingestão de fármacos. Esse achado destaca que, além do papel relevante da interação farmacológica para que ocorra um estado de toxicidade serotoninérgica, é possível a ocorrência de SS em monoterapia com determinados fármacos, como por exemplo a desvenlafaxina¹⁴.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão identificou que os fármacos mais frequentemente implicados no desfecho de toxicidade serotoninérgica nos estudos avaliados são os antagonistas de 5-HT₃, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina e os opioides.

O achado da correlação entre antagonistas de 5-HT₃ e síndrome serotoninérgica não é apontado com relevância no estado da arte atual, o que destaca a necessidade de estudos que investiguem a relação de outros agentes serotoninérgicos, além dos antidepressivos e opioides, com o estado de toxicidade serotoninérgica.

REFERÊNCIAS

1. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 17;352(11):1112–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra041867>
2. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome: From molecular mechanisms to clinical practice. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
3. Werneke U, Truedson-Martiniussen P, Wikström H, Ott M. Serotonin syndrome: A clinical review of current controversies. Vol. 19, *Journal of Integrative Neuroscience*. IMR Press Limited; 2020. p. 719–27.
4. Werneke U, Jamshidi F, Taylor DM, Ott M. Conundrums in neurology: Diagnosing serotonin syndrome - a meta-analysis of cases. *BMC Neurol*. 2016 Jul 12;16(1).
5. Nguyen CT, Xie L, Alley S, McCarron RM, Baser O, Wang Z. Epidemiology and economic burden of serotonin syndrome with concomitant use of serotonergic agents: A retrospective study utilizing two large US claims databases. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2017;19(6).
6. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(5):587–96.
7. Schifano F, Chiappini S, Miuli A, Corkery JM, Scherbaum N, Napoletano F, et al. New psychoactive substances (NPS) and serotonin syndrome onset: A systematic review. *Exp Neurol*. 2021 May 1;339.
8. Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity) [Internet]. 2018. Available from: www.cfp.ca.
9. Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. Vol. 92, *Archives of Toxicology*. Springer Verlag; 2018. p. 2457–73.

10. Tao R, Auerbach SB. GABAergic and glutamatergic afferents in the dorsal raphe nucleus mediate morphine-induced increases in serotonin efflux in the rat central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002 Nov 1;303(2):704–10.
11. Ng BKW, Cameron AJD. The Role of Methylene Blue in Serotonin Syndrome: A Systematic Review. *Psychosomatics*. 2010 May;51(3):194–200.
12. Muly EC, McDonald W, Steffens D, Book S. Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium. *Am J Psychiatry*. 1993;150(10):1565–1565.
13. Prakash, S., Rathore, C., & Rana, K. (2021). The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: A prospective observational study. *Journal of Critical Care*, 63, 92-97.
14. Cooper, J. M., Brown, J. A., Cairns, R., & Isbister, G. K. (2017). Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures and cardiovascular effects. *Clinical Toxicology*, 55(1), 18-24.
15. Beaune, S., Curis, E., Casalino, E., Juvin, P., & Mégarbane, B. (2015). Do Serotonin Reuptake Inhibitors Worsen Outcome of Patients Referred to the Emergency Department for Deliberate Multi-drug Exposure?. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116(4), 372-377.
16. Ryan, N. M., & Isbister, G. K. (2015). Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clinical Toxicology*, 53(6), 545-550.
17. Berling, I., & Isbister, G. K. (2014). Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity. *Clinical Toxicology*, 52(1), 20-24.
18. Mojtabai, R., & Olfson, M. (2013). National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(2), 12452.
19. Mowry, J. B., Spyker, D. A., Cantilena Jr, L. R., McMillan, N., & Ford, M. (2014). 2013 annual report of the American association of poison control centers' National poison data system (NPDS): 31st annual report. *Clinical toxicology*, 52(10), 1032-1283.

20. Wang, R. Z., Vashistha, V., Kaur, S., & Houchens, N. W. (2016). Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med*, 83(11), 810-817.

21. Isbister, G. K., & Buckley, N. A. (2005). The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clinical neuropharmacology*, 28(5), 205-214.