

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA DE TRAMADOL E OS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) NA CAUSA DA SÍNDROME SEROTONINÉRGICA

Tramadol drug interaction and selective serotonin reuptake (ssri) inhibitors in the cause of serotoninergic syndrome

Laísa Marta da Silva
Priscila Marcelina Cabreira
Graduandas em Medicina da Universidade Brasil

Vinicius Nakad Orsatti
Orientação

RESUMO

O presente artigo foi sobre a interação medicamentosa de Tramadol e sua relação com os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) que pode causar uma Síndrome Serotoninérgica. O objetivo do estudo foi analisar a natureza da interação entre os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e tramadol para mitigar ou evitar a síndrome da serotonina. A relevância do estudo está em mostrar como a combinação de um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) com tramadol pode resultar na síndrome da serotonina, caracterizada por excitação neuromuscular, excitação do sistema nervoso autônomo e alteração do estado mental. A síndrome da serotonina pode ser leve, mas também colocar em risco a vida do portador de tal síndrome, sendo mais facilmente prevenida do que tratada. A metodologia utilizada foi de revisão de literatura, com o intuito de alcançar os objetivos propostos; por meio da utilização de livros, artigos acadêmicos e estudos em plataformas online, que servirão como forma de coleta de dados. Os resultados mostraram que o início do uso do tramadol e quantidade da dosagem podem incorrer na síndrome serotoninérgica, que tem consequências para a saúde, como o surgimento de sintomas que incluem alterações do estado mental (como agitação, alucinação, coma, delírios), no sistema neuromuscular, gastrointestinal, convulsões, além de instabilidade autonômica, de acordo com o autores estudados. Deve haver monitoração dos pacientes nos casos de síndrome serotoninérgica.

Palavras-chave: Serotonina, Interação medicamentosa, Sistema Nervoso, Inibidores e Excitação

ABSTRACT

The present article was about the drug interaction of Tramadol and its relationship with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) that can cause a Serotonin Syndrome. The aim of the study was to analyze the nature of the interaction between

selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and tramadol to mitigate or prevent serotonin syndrome. The relevance of the study is to show how the combination of a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) with tramadol can result in serotonin syndrome, characterized by neuromuscular arousal, autonomic nervous system arousal and altered mental status. Serotonin syndrome can be mild but also endanger the life of the serotonin sufferer and is more easily prevented than treated. The methodology used was literature review, in order to achieve the proposed objectives; through the use of books, academic articles and studies on online platforms, which will serve as a form of data collection. The results showed that the initiation of use of tramadol and the amount of dosage may incur serotonergic syndrome, which has health consequences, such as the onset of symptoms that include changes in mental status (such as agitation, hallucination, coma, delusions). neuromuscular system, gastrointestinal, convulsions, and autonomic instability, according to the authors studied. Patients should be monitored for serotonergic syndrome.

Keywords: Serotonin, Drug Interaction, Nervous System, Inhibitors and Excitation

1 INTRODUÇÃO

O presente estudo é sobre a interação de medicamentos, no caso, o tramadol, associado aos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) como causa da Síndrome Serotoninérgica (SS).

De acordo com Boyer e Shannon (2005) os agentes mais comuns envolvidos nos caso de surgimento de SS são os antidepressivos, medicamentos para controle de peso, suplementos alimentares, estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC), produtos fitoterápicos, medicamentos sem prescrição médica, antibióticos, bem como analgésicos opicóides, como o Tramadol.

O Tramadol é um analgésico utilizado para combater a dor e que age diretamente na área central, e dependendo do uso e da quantidade da dosagem, pode incorrer em síndrome serotoninérgica. Quase todos os medicamentos que aumentam a serotonina do SNC têm sido associados a casos de SS.

2 OBJETIVO

O presente artigo teve como objetivo estudar as interações medicamentosas com o tramadol e os ISRS e sua relação no aparecimento da síndrome da serotonina. E quais são as ocorrências para a saúde.

3 METODOLOGIA

O método utilizado foi o da revisão de literatura, por meio de pesquisa dos artigos científicos das bases de dados Scielo, PubMed, Medline e Bireme e literatura latino-americana e europeia na área da saúde relacionados ao tema da interação medicamentosa e síndrome serotoninérgica.

4 REVISÃO DE LITERATURA

a) Interações medicamentosas

As Interações Medicamentosas (IM) correspondem a respostas farmacológicas em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros medicamentos (MOURA, ACÚRCIO E BELO, 2009).

As interações dependem de diversas variáveis, como condição clínica do paciente, número e características dos medicamentos, podendo ser agravadas pelo desconhecimento dos profissionais sobre as ações dos fármacos. A execução da prescrição de medicamentos é atribuição da enfermeira, não sendo, muitas vezes, observadas suas potenciais interações (FARIA, 2002). A IM é uma das variáveis que mais afeta o tratamento, e o significado clínico é de difícil previsão (HOEFLER, 2008)

Flores e Mengue (2005) explicam que entre os fatores que podem culminar em interações medicamentosas, estão a automedicação e a prática da polifarmácia, ações comuns entre idosos e portadores de doenças crônicas, devido ao uso de vários medicamentos de forma simultânea por períodos estendidos.

Como a síndrome da serotonina pode ser grave e muitas vezes é difícil de detectar, é importante que os profissionais de saúde estejam alertas para essa reação. Vários

estudos relatam que muitos pacientes são expostos a interações medicamentosas que podem resultar na síndrome da serotonina (MARCOLIN, CANTARELLI, JUNIOR, 2004).

O risco da ocorrência da síndrome da serotonina induzida pelo tramadol aumenta com o uso de doses mais altas do medicamento e do efeito opioide do tramadol, uso concomitante de medicamentos que inibem o metabolismo e uso concomitante de medicamentos que aumentam os níveis de serotonina no SNC dando início a uma interação medicamentosa.

Faria et al (2002) explicam que alguns dos sintomas, como confusão, agitação e febre, são relativamente inespecíficos e podem ser causados por muitos outros distúrbios além da síndrome da serotonina. Outros sintomas são mais específicos, no entanto, e, portanto, são mais úteis na detecção precoce da síndrome serotoninérgica. Estes incluem contração muscular, rigidez muscular e tremor.

A síndrome da serotonina também pode causar sudorese, falta de coordenação, convulsões e coma. Casos graves de síndrome serotoninérgica podem ser fatais (FARIA et al; 2002).

b) Tramadol e os Inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS)

O tramadol é um analgésico da classe opióide que atua no sistema nervoso central, ativo na forma oral, no qual em experimentos farmacológicos, mostrou ter menor potencial analgésico que a morfina (GIUSTI, 1997).

A Associação Médica Britânica (2017) explica que quando tomado por via oral em uma formulação de liberação imediata, o início do alívio da dor começa em uma hora. Também está disponível na forma injetável, podendo ser comercializado em combinação com o paracetamol (acetaminofeno) ou como formulações de ação mais longa.

Apresenta, segundo Raffa et al (2012) efeitos colaterais comuns como constipação, coceira e náusea. Já, os efeitos colaterais mais severos podem incluir convulsões,

aumento do risco de síndrome da serotonina, diminuição do estado de alerta e dependência de drogas.

Uma mudança na dosagem pode ser recomendada nas pessoas que possuem problemas renais ou hepáticos. As pessoas que apresentam problemas depressivos, que incluem risco de suicídio, assim como as gestantes, não é recomendado o uso do tramadol. Embora não seja recomendado nas mulheres que estejam amamentando, as que tomam dose única, normalmente não devem suspender a amamentação (RAFFA et al, 2012).

O tramadol atua ligando-se aos receptores μ -opioides nos neurônios. É também um inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina (SNRI). É convertido no fígado em O-desmetiltramadol, um opioide com ligação mais forte ao receptor μ -opioides (LEPPERT, 2009).

Hoefler (2008) explica que os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) são pertencentes a uma classe de fármacos, muito utilizados, no formato de antidepressivos, remédios para transtorno de ansiedade, e alguns distúrbios de personalidade. Por isso, muitos estudos apontam a presença de interação medicamentosa nos ISRS, devido à variedade de fármacos que englobam.

São capazes de aumentar a concentração extracelular da serotonina tanto no corpo, quanto no cérebro, sendo que o seu efeito é mais efetivo no parte cerebral. Varia a seletividade para o transporte de monoaminas, tais como a dopamina e a noradrenalina, no entanto, não elevam a concentração de forma direta de outros neurotransmissores (HOEFLER, 2008).

A interação medicamentosa dos ISRS com analgésicos podem acarretar de forma perigosa um aumento metabólico, que pode ocorrer a SS, principalmente quando entre em contato com pacientes medicados com inibidores da monoamnio-oxidase (IMAO).

c) Síndrome serotoninérgica.

A síndrome da serotonina é frequentemente descrita como alterações no estado mental (por exemplo, agitação), hiperatividade autonômica (por exemplo, diaforese, midríase, taquicardia, diarreia) e anormalidades neuromusculares (por exemplo, clônus, hiperreflexia) (STERNBACH, 1991; BOYER, SHANNON, 2005).

É importante reconhecer que esse problema agudo não é apenas uma reação idiopática ao medicamento, mas uma consequência previsível do excesso de serotonina no sistema nervoso central (SNC), que produz um espectro de manifestações clínicas que vão desde pouco previsível até letal (BOYER, SHANNON, 2005).

Sendo uma condição clínica com potencial de morte, a SS, tem como consequência a sobrestimulação dos receptores serotoninérgicos. A primeira vez que houve registro sobre essa condição, foi em 1960, em doentes que foram medicados com IMAO, no qual há desenvolvimento de sintomas típicos após a ingestão de L-triptofano, segundo relato dos precursores do estudo: Oates e Sjostrand (OLIVEIRA, SILVA, PISSARRA, 2016).

Três condições são essenciais para a identificação da SS: mudanças do estado mental, hiperatividade nas condições autonômicas e alterações de caráter neuromuscular. A variedade do quadro clínico é imensa, podendo ocorrer tremores até diarreia até extremos de delírios, como, e até óbito do indivíduo.

Boyer e Shannon (2005) ensinam que o tratamento da SS é possível e não há dificuldades, no entanto, a falta de um diagnóstico preciso, devido à variedade de sintomas e a falta de conhecimento desta patologia por parte dos clínicos, podem gerar sérios problemas, como os descritos no estudo.

5 CONCLUSÃO

A interação medicamentosa entre o tramadol e os ISRS mostram que ser inevitável o aparecimento do SS. Pois, os fármacos envolvidos em ambas classes, demonstram que os fatores que levam a interação medicamentosa, tais como o uso simultâneo de

vários medicamentos, por exemplo, devem ser monitorados de forma clínica, já o seu uso é feito por idosos e doentes crônicos.

A SS é muito séria e pode ser fatal, levando a pessoa a óbito. Por isso, para o profissional da saúde é preciso ter conhecimento farmacológico sobre esse s medicamentos, fazer o diagnóstico da forma mais precisa o possível, para que o tratamento da SS, seja tranquilo e capaz de melhorar as condições do paciente enfermo, por tal patologia.

REFERÊNCIAS

1. BOYER, E.W., & SHANNON, M. **The Serotonin syndrome**. New England Journal of Medicine, 352, 1112-1120.2005.
2. FARIA, N.A. et al. **Efeitos da sibutramina no tratamento da obesidade em pacientes com hipertensão arterial**. Arq Bras Cardiol.2002;
3. FLORES, L.M, MENGUE, S.S. **Uso de medicamentos por idosos em região do Sul do Brasil**. Rev Saúde Pública 2005
4. GIUSTI, P.; BURIANI, A.; CIMA, L.; LIPARTITI, M. - **Effect of Acute and Chronic Tramadol on [3H]-5-HT uptake in rat Cortical Synaptosomes**. British Journal of Pharmacology 122: 303-6, 1997.
5. HOEFLER R. **Interações medicamentosas: Formulário Terapêutico Nacional 2008**. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília (Brasil). Ministério da Saúde, 2008. 30-3 p. Disponível em <http://www.opas.org.br/medicamentos/>. Acesso em 15 de agosto de 2018.
6. INGLATERRA. Associação Médica Britânica. **British national formulary: BNF 74** (74 ed.). British Medical Association. 2017. pp. 447–448.
7. LEPPERT, W. **Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain**. Pharmacological Reports V. 61, Issue 6, November–December 2009. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1734114009701598?via%3Dihub>. Acesso em 4 de maio de 2018.
8. MOURA, C. S., ACURCIO, F. & BELO, N. **Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization**. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 12(3): 266 -272, 2009.

9. MARCOLIN, M.A., M.G. CANTARELLI & MANOEL, G.J. **Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas**. Rev. Psiquiatr. Clín. 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v31n2/a03v31n2.pdf>. Acesso em 23 de setembro de 2018.
10. OLIVEIRA, P., SILVA, S. PISSARRA, C. **Síndrome Serotoninérgico: Um Caso Clínico**. 2016. Disponível em <https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1977/1/12122-42341-1-PB.pdf>. Acesso em 7 de abril de 2019.
11. RAFFA, R.B, BUSCHMANN, H., CHRISTOPH, T., et al., **Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol**. **Expert Opin Pharmacother**. 2012. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698264>. Acesso em 12 de outubro de 2018.
12. STERNBACH, H.. **The serotonin syndrome**. American Journal of Psychiatry, 1991. ⁱ

ⁱ Artigo publicado em 05/09/2019 – Revista Acadêmica Online. Edição V.V N.28 (set/out) 2019

