

# Síndrome Serotoninérgico: Um Caso Clínico

## *Serotonin Syndrome: A Case Report*

Pedro Oliveira\*, Sandra Silva\*, Celsa Pissarra\*

### RESUMO

O Síndrome Serotoninérgico (SS) é uma condição clínica iatrogénica, potencialmente fatal, que ocorre em consequência de uma sobrestimulação dos recetores serotoninérgicos. A sua apresentação típica consiste na tríade alterações do estado mental, hiperatividade autonómica e alterações neuromusculares, embora o quadro clínico seja altamente variável. Apesar de potencialmente tratável, muitos casos são subdiagnosticados, atribuindo-se como principal causa o desconhecimento desta patologia por parte dos clínicos. O tratamento do SS assenta em quatro pilares: remoção do agente precipitante e terapêutica de suporte, antagonismo dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, e controlo da agitação, da instabilidade autonómica e da hipertermia. Prevê-se que a sua incidência acompanhe o crescimento da prescrição de antidepressivos, sendo que o aumento do nível de alerta por parte dos médicos acerca da sua ocorrência, poderá contribuir para um diagnóstico atempado e para o sucesso do tratamento.

Apresentamos um caso clínico de uma doente com diagnóstico de Perturbação Afetiva Bipolar, internada por episódio depressivo com componente psicótico que desenvolve quadro

compatível com SS. Partindo do quadro descrito é feita uma breve revisão teórica desta patologia.

**Palavras-Chave:** Síndrome Serotoninérgico; Antidepressivos.

### ABSTRACT

*Serotonin Syndrome (SS) is a potentially fatal iatrogenic condition that occurs as a result of an over-stimulation of the serotonergic receptors.*

*Its typical presentation consists of the triad altered mental status, autonomic hyperactivity and neuromuscular alterations, although the clinical condition is highly variable.*

*Despite being potentially treatable, many cases per year are underdiagnosed, a fact that has been mainly attributed to the lack of knowledge of this condition by the physicians. SS treatment relies on four pillars: removal of the precipitating agent and supportive therapy, antagonism of 5-HT<sub>2A</sub> receptors, and control of agitation, autonomic instability and hyperthermia. It is expected that its incidence will accompany the growth of the prescription of antidepressants, and increasing physician's awareness about its*

\* Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ✉ pedrosantosoliveira89@gmail.com.

Recebido / Received: 03/06/2017 • Aceite / Accepted: 28/07/2017

*occurrence, could contribute to a timely diagnosis and to the success of the treatment. We present a clinical case of a patient diagnosed with Bipolar Affective Disorder, hospitalized for a depressive episode with a psychotic component, which developed a SS compatible condition. Based on this case report the authors undertake a theoretical review of this condition.*

**Key-Words:** Serotonin Syndrome; Antidepressant Drugs.

## INTRODUÇÃO

O Síndrome Serotoninérgico (SS) é uma condição clínica potencialmente fatal, consequência de uma sobrestimulação dos recetores serotoninérgicos. Foi descrita pela primeira vez em 1960 por Oates e Sjostrand em doentes medicados com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) que desenvolveram sintomatologia típica após a toma de L-triptofano, um precursor da serotonina<sup>1</sup>. A sua apresentação típica consiste na tríade: alterações do estado mental, hiperatividade autonómica e alterações neuromusculares<sup>2</sup>. O quadro clínico é altamente variável, podendo ir de um mero tremor ou diarreia até casos de *delirium*, hipertermia e coma, culminando na morte do indivíduo. Apesar de ser potencialmente tratável, muitos casos são, anualmente, subdiagnosticados, atribuindo-se como principal causa o desconhecimento desta patologia por parte dos clínicos<sup>3</sup>.

O objetivo deste artigo é, partindo de um caso clínico, fazer uma breve revisão da etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do síndrome serotoninérgico.

## Caso Clínico

Doente de 61 anos, sexo feminino, caucasiana, reformada seguida em consultas de Psiquiatria com diagnóstico de Perturbação Afetiva Bipolar.

Em outubro de 2016, inicia episódio depressivo com lentificação psicomotora marcada, descuido na higiene pessoal e realização das atividades de vida diária, deambulando pela casa de forma desorganizada. Foi tentado então um ajuste da medicação em ambulatório com substituição do citalopram pela venlafaxina 75 mg, embora sem efeito, havendo porém dúvidas acerca do cumprimento da medicação. Foi levada ao serviço de urgência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) apresentando-se vígil, orientada no tempo e no espaço. Colaborante. Atenção facilmente captável e mantida. Fácies triste e olhar cabisbaixo. Humor deprimido. Discurso pobre e sem espontaneidade. Lentificação psicomotora considerável. Apurava-se ideiação delirante de ruína e persecutória. Insónia inicial e intermédia. Ficou internada na Unidade de Perturbações do Humor do CHUC com o diagnóstico de episódio depressivo com componente psicótico ajustando-se a dose diária de venlafaxina para 150 mg.

No decorrer dos primeiros dias de internamento, a doente desenvolve quadro agitação psicomotora, tremor, rigidez muscular e desorientação temporo-espaçial. Apresentava uma taquicardia de 110 batimentos por minuto e uma temperatura axilar de 37.5°C. Por suspeita de SS, ajustou-se o esquema terapêutico, suspendendo-se a venlafaxina e introduzindo-se 20 mg de diazepam, repartidos em quatro tomas diárias. A sintomatologia reverteu

completamente passadas 38 horas, tendo-se continuado a terapêutica antidepressiva com a titulação lenta de clomipramina e o recurso a electroconvulsivoterapia.

### Epidemiologia

A literatura é relativamente escassa relativamente à epidemiologia do síndrome serotoninérgico. Estima-se que a sua incidência esteja a aumentar a par com o aumento crescente da prescrição de antidepressivos. Em 2005 o Toxic Exposure Surveillance System identificou 48 279 casos provocados pela toma de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS)<sup>4</sup>. O SS ocorre entre 14 a 16% de todas as overdoses de ISRI<sup>5</sup>. Um estudo do British National Health Service estimou a incidência de SS em doentes em monoterapia com ISRS em 0,5 a 0,9 por mil por mês de tratamento<sup>3</sup>. No entanto, pensa-se que a verdadeira incidência seja muito superior. Um estudo reporta que cerca de 85% dos médicos não estão familiarizados com esta entidade<sup>3</sup>.

### Fisiopatologia

O quadro clínico do SS resulta da toxicidade provocada por um excesso de serotonina, ou agonistas dos seus recetores, na fenda sináptica dos neurónios do sistema nervoso central (SNC). A gravidade da sintomatologia encontra-se diretamente relacionada com a concen-

tração dos agentes serotoninérgicos na fenda sináptica<sup>6</sup>.

A serotonina é uma monoamina derivada da descarboxilação e hidroxilação do L-triptofano, um aminoácido proveniente da dieta. A sua produção ocorre nos neurónios serotoninérgicos do SNS e nas células enterocromafins do trato gastrointestinal<sup>7</sup>. No SNC desempenha um papel importante na regulação dos ritmos circadianos, humor, comportamento, apetite, termorregulação, dor, emese e líbido. No sistema nervoso periférico participa na regulação do tónus muscular e vascular e na motilidade gastrointestinal<sup>7</sup>. Nenhum recetor específico parece responsável, de forma isolada, pelo desenvolvimento do SS, porém alguma evidência aponta para o agonismo do recetor 2A da serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) como tendo um contributo substancial<sup>8</sup>. A sobre-estimulação destes recetores pode ocorrer de diversas formas como aumento da produção de serotonina, inibição do seu metabolismo, aumento da sua libertação na fenda sináptica, inibição da recaptção e estimulação direta dos seus recetores. Assim, qualquer fármaco que interfira positivamente nestes mecanismos poderá estar implicado no desenvolvimento do SS. (Quadro I). As associações destes fármacos apresentam particular importância no desenvolvimento de formas graves da doença<sup>2</sup>.

**Quadro I.** Fármacos potencialmente associados ao surgimento de SS.

Classe farmacológica	Fármacos
ISRS	Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram
IRSN	Venlafaxina, duloxetine, milnacipram
IMAO	Moclobemida, fenelzina, clogilina, isocarboxazida, tranilcipromina
Outros antidepressivos	Trazodona, mirtazapina, clomipramina, imipramina
Estabilizadores do humor	Lítio, ácido valpróico
Analgésicos	Meperidina, fentanilo, tramadol, petidina
Antieméticos	Ondansetrom, metoclopramida
Antibióticos/antivíricos	Linezolide, ritonavir
Antitússicos	Dextrometorfano
Drogas de abuso	Ecstasy, LSD
Produtos vendidos como suplementos alimentares	Triptofano, ginseng, Hypericum perforatum (erva de São João)

## Clínica

A tríade clássica consiste em hiperatividade autonômica (febre, diaforese, taquipneia e taquicardia), alterações neuromusculares (tremor, mioclonias, hiperreflexia e rigidez) e alterações do estado mental (agitação e desorientação)<sup>9</sup>. O início é geralmente abrupto progredindo rapidamente. Cerca de 60% dos doentes desenvolvem a sintomatologia até seis horas após a toma da medicação<sup>10</sup>. A duração do quadro é variável, dependendo maioritariamente da duração de ação e da semi-vida dos agentes em causa.

Uma característica importante do SS é a grande variabilidade da gravidade da sintomatologia. Em casos ligeiros, o doente pode apresentar alterações neuromusculares mais pronunciadas nos membros inferiores como tremores, mioclonias e hiperreflexia. Taquicardia, midríase, aumento da motilidade intestinal e diaforese

também estão habitualmente presentes<sup>9</sup>. Em casos mais graves, as alterações neuromusculares tornam-se generalizadas. Alterações dos sinais vitais tornam-se evidentes com um crescente aumento da frequência cardíaca, tensão arterial e hipertermia, sendo comuns temperaturas na ordem dos 40°C. Nesta fase, alterações do estado mental tornam-se aparentes, manifestando-se geralmente com agitação e pressão do discurso. Uma rotação repetitiva da cabeça com o pescoço em extensão moderada poderá ocorrer<sup>2</sup>.

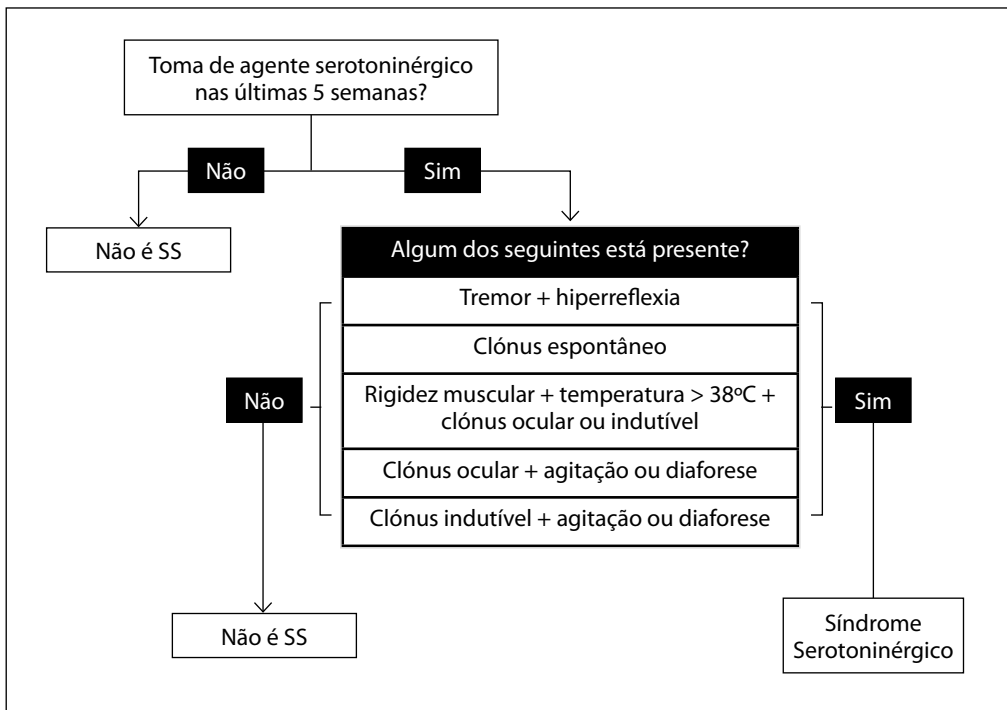
O SS é uma condição potencialmente fatal. Casos de maior gravidade caracterizam-se por rigidez muscular, diminuição da pressão arterial de dióxido de carbono e temperaturas corporais que podem atingir os 41°C. Verifica-se uma deterioração do estado mental com quadros de *delirium* e agitação grave. O compromisso respiratório ocorre quando a rigidez

muscular atinge os músculos da respiração. A hipertermia pode complicar com acidose metabólica, rabdomiólise, convulsões, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada<sup>9</sup>. Apesar das alterações neurológicas, não há evidência de que o SS cause danos neurológicos irreversíveis caso não tenham ocorrido complicações secundárias<sup>9</sup>.

### Diagnóstico

O diagnóstico de SS é clínico, não havendo exames complementares com especificidade ou sensibilidade para o diagnóstico. Apesar da existência de vários critérios diagnósticos, ne-

num é consensual. Sternbach<sup>11</sup> e Radomski<sup>12</sup> desenvolveram critérios diagnósticos que, apesar de relativamente específicos, careciam da sensibilidade e aplicabilidade necessárias para a rápida identificação de uma emergência potencialmente fatal. Em 2003, Dunkley et al. desenvolveu um algoritmo diagnóstico que veio colmatar as deficiências dos anteriores, o Hunter Serotonin Toxicity Criteria<sup>6</sup>. (**Figura 1**) Apesar do reconhecimento da grande variedade de sinais e sintomas associados ao SS, este algoritmo inclui apenas cinco itens de fácil avaliação, privilegiando um alto índice de suspeição.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico Hunter Serotonin Toxicity Criteria (Adaptado de Dunkley et al.<sup>3</sup>, 2003).

De todos os sinais, o clônus é considerado o mais importante. Todas as formas de clônus (espontâneo, indutível e ocular) são comuns e muito associadas ao SS. A exclusão das alterações do estado mental dos critérios proporcionou uma maior sensibilidade diagnóstica, limitando a confusão com o *delirium* induzido por substâncias<sup>6</sup>.

O diagnóstico diferencial inclui o síndrome maligno dos neuroléticos, o síndrome anticolinérgico e a hipertermia maligna. A distinção do SS relativamente a estas condições é feita através do exame físico e da história medicamentosa<sup>2</sup>. O síndrome maligno dos neuroléticos é uma reação idiopática aos antagonistas dopaminérgicos, como os antipsicóticos e distingue-se do SS pelo seu início progressivo e pela bradicinésia<sup>13</sup>. O síndrome anticolinérgico é provocado por fármacos anticolinérgicos ou substâncias com efeitos similares. Ao contrário do SS o síndrome anticolinérgico provoca uma ausência de ruídos hidroaéreos à auscultação abdominal<sup>6</sup>. Finalmente a hipertermia maligna é uma condição provocada pela inalação de anestésicos, distinguindo-se do SS no exame físico pela presença de áreas cianóticas contrastando com zonas francamente ruborizadas e hiporreflexia<sup>14</sup>.

### Tratamento

O tratamento do SS assenta em três pilares: remoção do agente precipitante, antagonismo dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> e controlo da agitação, instabilidade autonómica e hipertermia<sup>13</sup>.

A maioria dos casos de SS resolve até 24 horas após a descontinuação do agente precipitante, necessitando apenas de controlo dos sinais vitais e eventuais correções hidroeletrólíticas

com soros. Porém, quando o agente em causa tem uma semi-vida longa, metabolitos ativos ou uma longa duração de ação, o quadro poderá ser mais arrastado no tempo<sup>13</sup>.

A ciproheptadina é um antagonista dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> que, apesar da relativa escassez de evidência dos efeitos terapêuticos, está recomendada no tratamento do SS. Disponível apenas em comprimido, estes podem ser esmagados e administrados através de sonda naso-gástrica. Doses entre 12 e 32 mg durante as primeiras 24 horas são suficientes para bloquear entre 85 a 95% dos recetores. Deve ser administrada uma dose inicial de 12 mg reavaliando-se a cada duas horas a necessidade de administração de dose adicional de 2 mg. A dose de manutenção é de 8 mg a cada 6 horas<sup>13</sup>. Apesar de não aprovados para o tratamento do SS, alguns antipsicóticos têm também propriedades de antagonismo 5-HT<sub>2A</sub>, podendo ser úteis. A toma de 10 mg de olanzapina orodispersível e a injeção intramuscular de 50 a 100 mg de clorpromazina são alternativas viáveis<sup>15</sup>.

A hipertensão e taquicardia, comuns no SS, podem ser controladas com recurso a beta bloqueantes cardio-seletivos de semi-vida curta como o esmolol ou antihipertensores como o nitroprussiato. A intoxicação por IMAO, por sua vez, pode provocar bradicardia e hipotensão. Neste caso o racional será o uso de doses baixas de aminas simpaticomiméticas como a noradrenalina, efedrina ou a adrenalina<sup>2</sup>. A dopamina não é uma opção pois é metabolizada pelos IMAO. O controlo da agitação pode ser obtido com benzodiazepinas como o diazepam. Estudos em animais demonstram um aumento da sobrevida, bem como uma

supressão da hiperatividade adrenérgica com o uso de diazepam<sup>16</sup>. A restrição física encontra-se contra-indicada pois reforça a contração muscular com consequente agravamento da acidose, por produção de ácido láctico, e hipertermia<sup>17</sup>. Além do recurso às benzodiazepinas, o controlo da hipertermia pode ser obtido com arrefecimento ativo e, em casos mais graves, com a paralisia neuromuscular com brometo de vencurónio, seguido de intubação orotraqueal<sup>2</sup>. O uso de antipiréticos não tem indicação tendo em conta que o aumento da temperatura no SS é devido à intensa atividade muscular e não à ativação do centro hipotalâmico regulador da temperatura<sup>2</sup>.

### Conclusão

O síndrome serotoninérgico é uma entidade clínica iatrogénica que, apesar de relativamente infrequente, é potencialmente fatal. Prevê-se que a sua incidência acompanhe o crescimento da prescrição de antidepressivos. Um diagnóstico atempado é essencial para o sucesso do tratamento, no entanto continua a ser uma doença desconhecida para a maioria dos clínicos. A sua clínica é conhecida pela tríade clássica de hiperatividade autonómica, alterações neuromusculares e alterações do estado mental. O tratamento assenta em três pilares: remoção do agente precipitante, antagonismo dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> e controlo da agitação, instabilidade autonómica e hipertermia.

### Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo. / *The authors have declared no competing interests exist.*

### Fontes de Financiamento / *Funding*:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. / *The authors have declared no external funding was received for this study.*

### Bibliografia / *References*

1. Oates JA, Sjostrand U. Neurologic effect of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology*. 1960; 10: 1076-1078.
2. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352(11): 1112-20.
3. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract*. 1999; 49(448): 871-874.
4. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44(6-7): 803-932.
5. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42(3): 277-285.
6. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003; 96(9): 635-642.
7. Saper CB. Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, (eds.) *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 896.
8. Isbister GK, Whyte IM. Serotonin toxicity and malignant hyperthermia: role of 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Br J Anaesth*. 2002; 88(4): 603-604.

9. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7(5): 587-596.
10. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2000; 79(4): 201-209.
11. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991; 148(6): 705-713.
12. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses.* 2000; 55(3): 218-224.
13. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol.* 1999; 13(1): 100-109.
14. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003; 17(4): 519-533.
15. Boddy R, Ali R, Dowsett R. Use of sublingual olanzapine in serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42(5): 725.
16. Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Neurochem Int.* 2003; 43(2): 155-164.
17. Hick JL, Smith SW, Lynch MT. Metabolic acidosis in restraint-associated cardiac arrest: a case series. *cad Emerg Med.* 1999; 6(3): 239-243.