

## Síndrome Serotoninérgico Manifestações Clínicas, Diagnóstico, Terapêutica

Pedro Cintra\*, Ana Ramos\*

### Resumo:

O síndrome serotoninérgico é uma entidade clínica relativamente infrequente, mas que pode ter consequências potencialmente letais. O espectro de manifestações é altamente variável, desde discreto tremor e diarreia, a alterações do estado mental, hiperactividade autonómica, hipertermia, e contracções clónicas.

Oitenta e cinco por cento dos médicos não estão familiarizados com as características do síndrome. Pretende-se nesta revisão abordar sumariamente aspectos epidemiológicos, fisiopatologia, manifestações clínicas, critérios de diagnóstico e terapêutica, enfatizando aspectos práticos de actuação clínica.

**Palavras-Chave:** Síndrome serotoninérgico; alterações do estado mental; hiperactividade autonómica; alterações neuromusculares; actuação clínica.

### *Serotonin Syndrome - Clinical Findings, Diagnosis, Management*

#### **Abstract:**

*The serotonin syndrome is an infrequent disorder with a potential life threatening outcome. Clinical findings range from mild tremor and diarrhoea to disturbed mental status, autonomic hyperactivity, hyperthermia and clonus.*

*Eighty five percent of the clinicians are unaware of the clinical presentation*

*of the syndrome. We will discuss briefly the epidemiology, pathophysiology, clinical findings, diagnostic criteria, and management, with an emphasis on practical clinical issues.*

**Keywords:** Serotonin syndrome; altered mental status; autonomic hyperactivity; neuromuscular abnormalities; management.

### INTRODUÇÃO

O síndrome serotoninérgico é uma entidade clínica iatrogénica que resulta da estimulação excessiva dos receptores de serotonina no organismo<sup>1,2,3</sup>. Foi descrito pela primeira vez por Oates e Sjoerdsma em 1960, em ratos de laboratório aos quais tinha sido administrado L-triptofano e inibidores da monoamino-oxidase<sup>4,5</sup>, tendo desde então surgido inúmeras descrições de casos clínicos na literatura. Alguns destes casos clínicos tiveram um desfecho fatal<sup>1,4,6</sup>, tendo ficado célebre o caso de uma doente nova-iorquina de 18 anos, medicada com meperidina e fenzolona, em 1988<sup>1</sup>.

O síndrome pode ser causado por utilização terapêutica de fármacos, intoxicação medicamentosa voluntária ou interacções entre fármacos<sup>1,2,4,7</sup>. A maior parte dos casos, especialmente os casos graves, resultam da utilização simultânea de pelo menos dois fármacos serotoninérgicos<sup>3,4,5,7,8</sup>, mas têm sido descritos casos resultantes da utilização de um único fármaco<sup>3,4,7</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência exacta é desconhecida<sup>4,5,6</sup>. Pensa-se que seja uma entidade clínica relativamente infrequente; um estudo efectuado por inquérito a clínicos gerais sobre a utilização de nefazodona identificou 0,4 casos em cada 1000 doentes-mês<sup>1,5</sup>. Contudo 85% dos médicos desconhecem o síndrome serotoninérgico como entidade clínica<sup>1,5</sup>.

A pesquisa de casos clínicos publicados entre 1986 e 2000, apenas permitiu identificar 146 casos que cumpriam os critérios de Sternbach<sup>6</sup>. Hilton *et al* identificaram 226 casos entre 1950 e 1996, mas destes, apenas 105 cumpriam os critérios de Sternbach<sup>4</sup>.

A baixa frequência do síndrome está em parte relacionada com o não reconhecimento da entidade<sup>1,2,4,6</sup>. As dificuldades de diagnóstico resultam essencialmente de três conjuntos de razões: a natureza das manifestações (sendo difícil o diagnóstico nos casos com sintomatologia ligeira, por exemplo, tremor e diarreia)<sup>1,4</sup>, a aplicação restritiva de critérios de diagnóstico (hoje sabe-se que a utilização dos critérios de Sternbach, propostos em 1991, pode não ser suficiente para identificar todos os casos)<sup>1,5,9</sup>, e o desconhecimento (podendo muitos casos ser confundidos com síndrome maligno dos neurolépticos)<sup>2,6</sup>.

No entanto, é provável que a incidência real do síndrome serotoninérgico reflecta a utilização crescente de fármacos serotoninérgicos, vindo a identificar-se um número crescente de casos no futuro<sup>1,4,5,6</sup>.

Em 2002, o sistema de Sistema de Vigilância de Exposição a Tóxicos dos Estados Unidos identificou, a partir de notificações de casos clínicos em consultórios, internamento e serviços de urgência, 26 733 casos relativos à utilização de inibidores selectivos de recaptção de serotonina (ISRS), tendo-se verificado efeitos tóxicos significativos em 7349 pessoas, de que resultaram 93 mortes<sup>1</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina, é um neurotransmissor produzido por descarboxilação e hidroxilação do aminoácido triptofano<sup>1,3,4,10</sup>. Os neurónios serotoninérgicos do sistema nervoso central localizam-se predominantemente nos núcleos medianos do rafe, desde o tronco cerebral até à medula<sup>1,10</sup>. A serotonina desempenha um papel importante nos mecanismos do humor, vigília, termorregulação, vômito e percepção da dor, entre outros<sup>1,3,4,6,10,11</sup>. A nível periférico, influi no tónus muscular e vasomotor, agregação plaquetária e inflamação<sup>3,10</sup>.

Existem pelo menos 7 famílias de receptores de serotonina (5-HT<sub>1</sub> a 5-HT<sub>7</sub>), muitas das quais com diversos subtipos de receptores (por exemplo 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> e 5-HT<sub>1F</sub>)<sup>1,10</sup>.

A fisiopatologia exacta do síndrome serotoninérgico permanece desconhecida, não parecendo existir um receptor único, cuja sobre-estimulação seja responsável pela entidade<sup>1,3</sup>. No entanto, várias linhas de evidência

apontam para que o receptor pós-sináptico 5-HT<sub>1A</sub> contribua substancialmente para a fisiopatologia e manifestações clínicas<sup>4,5</sup>. Pensa-se que os receptores 5-HT<sub>2</sub> sejam também importantes<sup>3,4,5</sup>.

Existe um grande número de fármacos/substâncias que podem causar síndrome se-

rotoninérgico<sup>1,3,4,5</sup> (tabela 1). Os casos graves resultam habitualmente da interacção de 2 ou mais tipos de fármacos (tabela 2)<sup>3,4,5</sup>. A utilização de fármacos irreversíveis, não selectivos, ou que inibem a monoamino oxidase tipo A, está também fortemente associada a casos graves<sup>1</sup>.

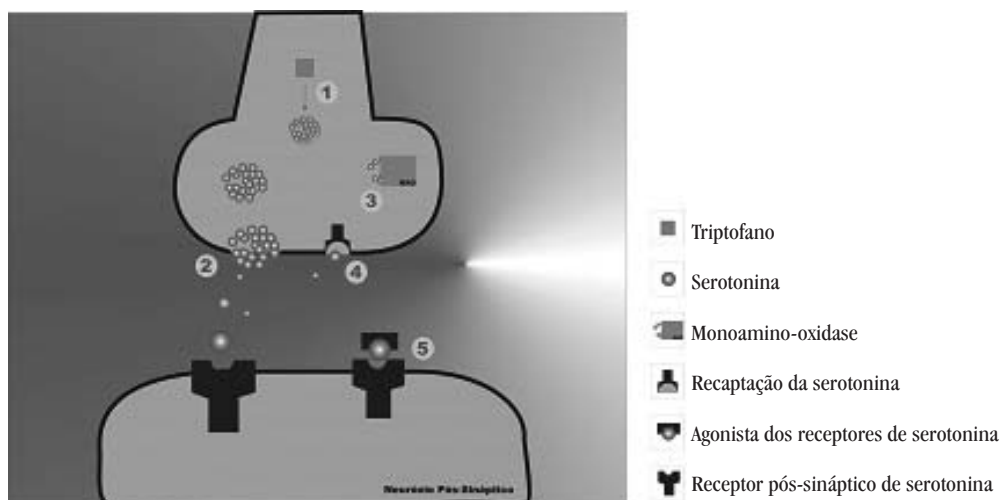
Tipo de Fármaco/Substância	
ISRS	sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram
IMAO	moclobemida, fenelzina, clorgilina, isocarboxazida, trancilpromina
Outros anti-depressivos	trazodone, nefazodone, clomipramina, imipramina, desipramina, nortriptilina, venlafaxina, mirtazapina
Estabilizadores do humor	valproato de sódio, lítio
Outros psicofármacos	buspirona, olanzapina
Analgésicos	meperidina, fentanil, tramadol, petidina, pentazocina
Anti-eméticos	metoclopramida, ondasetron, granisetron
Anti-migranosos	sumatriptano
Antibióticos	linezolid
Anti-virais	ritonavir
Anti-gripais	dextro-metorfano
Substâncias ilícitas	ecstasy, LSD
Produtos de ervanária	triptofano, ginseng, <i>Hypericum perforatum</i> (erva de S. João)

**Tabela 1** - Fármacos que podem causar síndrome serotoninérgico<sup>1,3,4,5</sup>.

Fenelzina e meperidina
Trancilpromina e imipramina
Fenelzina e ISRS
Paroxetina e bupirona
Linezolid e citalopram
Moclobemide e ISRS
Tramadol, venlafaxina e mirtazapina

**Tabela 2** - Interações de fármacos que podem causar síndrome serotoninérgico grave<sup>1</sup>.

Os fármacos/substâncias implicados no síndrome serotoninérgico corroboram os mecanismos fisiopatológicos referidos, podendo actuar através do aumento da produção de serotonina, inibição do metabolismo da serotonina, aumento da libertação de serotonina, inibição da recaptação da serotonina e estimulação de receptores<sup>3,4,5</sup> (figura 1 e tabela 3).



**Figura 1** - Mecanismos do síndrome serotoninérgico<sup>1,3</sup>. 1 – Aumento da síntese de serotonina (ex: administração de triptofano); 2 – Aumento da liberação de serotonina (ex: cocaína); 3 – Inibição do metabolismo da serotonina pela MAO (ex: IMAO); 4 – Inibição da recaptação da serotonina (ex: ISRS); 5 – Agonismo dos receptores de serotonina (ex: bupiriona).

<i>Aumento da síntese de serotonina</i>		
L-triptofano		
<i>Inibição do metabolismo de serotonina</i>		
fenelzina	trancilpromina	moclobemida
isocarboxazida	seleginina	clorgilina
<i>Agonistas dos receptores de serotonina e dopamina</i>		
bupiriona	LSD	sumatriptano
lítio	petidina	metaclorofenilpiperazina
<i>Agonistas dopaminérgicos</i>		
amantadina	bromocriptina	levodopa
bupropiona		
<i>Aumento da liberação de serotonina</i>		
anfetaminas (ecstasy)	cocaína	reserpina
mirtazapina		
<i>Inibição da recaptação da serotonina</i>		
amitriptilina	clomipramina	imipramina
dotepina	nortriptilina	protriptilina
fluvoxamina	sertralina	fluoxetina
citalopram	paroxetina	sibutramina
trazodone	nefazodone	dextrometorfano
venlafaxina	tramadol	meperidina

**Tabela 3** - Mecanismos fisiopatológicos de fármacos e substâncias implicados no síndrome serotoninérgico<sup>3,4,5,12,13,14,15</sup>.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro de manifestações clínicas é extremamente variável (figura 2), desde ligeiro tremor e diarreia, que podem passar mais ou menos despercebidos e não ser relacionados com fármacos, até contracções

musculares, instabilidade autonómica, coma e morte<sup>1,2,3,5,6,8,16</sup>. O início dos sintomas é habitualmente rápido, tipicamente minutos após uma alteração na medicação ou intoxicação voluntária<sup>1</sup>.

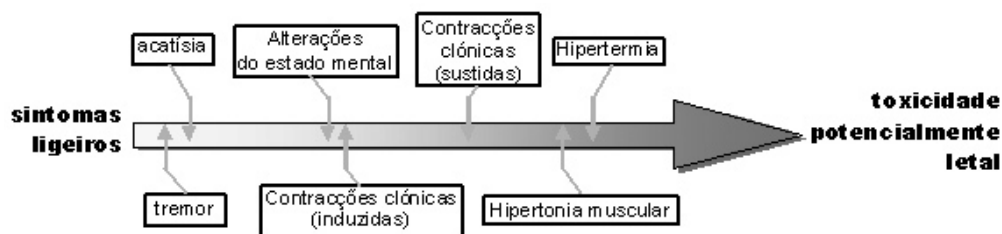


Figura 2 - Espectro de manifestações clínicas do síndrome serotoninérgico<sup>1,2,3,5,6</sup>.

Classicamente, o síndrome serotoninérgico é definido como uma tríade de alterações neuropsiquiátricas (alterações do estado mental),

neuromusculares e neurovegetativas (instabilidade autonómica), descrita em 1991 por Sternbach<sup>1,4,5,10,11</sup> (figura 3).



Figura 3 - Tríade de alterações neuropsiquiátricas, neuromusculares e neurovegetativas propostas por Sternbach<sup>1,4,5</sup>.

Contudo, este tipo de alterações nem sempre estão presentes, e existe outro tipo de manifestações clínicas, frequentes no síndrome

serotoninérgico, que não estão contempladas nos critérios clássicos de Sternbach (figura 4).

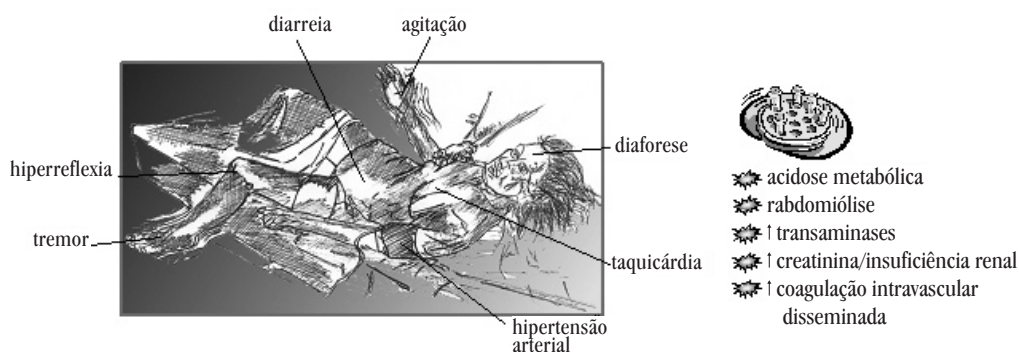


Figura 4 - Alterações clínicas no síndrome serotoninérgico<sup>1,3,4,5,17</sup>.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é exclusivamente clínico<sup>3</sup>. Na tabela 4 são apresentados os critérios clássicos de Sternbach<sup>4,5</sup>. Estes critérios foram modificados por Dursun, Radomsky *et al*, que propuseram igualmente a diferenciação em sintomas minor e major (tabela 5)<sup>5</sup>.

1. Início ou aumento recente da dose de um fármaco que aumente a actividade de serotonina ou a sua disponibilidade no SNC.
2. Ausência de substâncias de abuso, causas infecciosas ou metabólicas que possam explicar os achados clínicos.
3. Inexistência de início recente de tratamento ou aumento da dose de neuroléptico.
4. Pelo menos 3 dos seguintes sinais ou sintomas: - alterações do estado mental      - agitação - tremor                                      - arrepios - febre                                         - diarréia - hiperreflexia                              - mioclonia - ataxia

Tabela 4 - Critérios de Diagnóstico do Síndrome Serotoninérgico (critérios originais de Sternbach)<sup>4</sup>.

1. Co-ocorrência entre o início ou aumento da dose de um fármaco serotoninérgico (nos casos em que existia tratamento prévio), e surgimento de, pelo menos, 4 sintomas major, ou 3 sintomas major e 2 minor.	
Sintomas MAJOR	Sintomas MINOR
<i>Sintomas neuropsiquiátricos</i>	
confusão mental elacção do humor semi-coma/coma	Agitação Insónia
<i>Sintomas neuromusculares</i>	
mioclonia tremor arrepios rigidez hiperreflexia	Descoordenação midríase acatásia
<i>Sintomas neurovegetativos</i>	
Febre Sudorese	Taquicardia taquipneia diarréia hiper/hipotensão
2. As características clínicas descritas nos primeiros critérios não são parte integrante de uma perturbação psiquiátrica subjacente, com início antes do síndrome serotoninérgico.	
3. Foram excluídas outras etiologias (ex.: infecciosas, metabólicas, endócrinas, abuso ou privação de substâncias).	
4. Não foi iniciado tratamento com neurolépticos ou a sua posologia aumentada antes do surgimento dos sinais clínicos.	

Tabela 5 - Critérios de Diagnóstico Revistos para Síndrome Serotoninérgico (Dursun, Radomski *et al*)<sup>5,18</sup>.

### Diagnóstico diferencial

É fundamental excluir outras entidades clínicas antes de estabelecer o diagnóstico de síndrome serotoninérgica, nomeadamente síndrome maligno dos neurolépticos, sépsis, síndrome carcinóide, hipertermia maligna e síndrome anticolinérgica<sup>1,3,4,11,19</sup>.

Na tabela seguinte (tabela 6) são apresentados critérios práticos, que permitem distinguir o síndrome serotoninérgico do síndrome anticolinérgico, síndrome maligno dos neurolépticos e hipertermia maligna.

Entidade	História Farmacológica	Intervalo	Estado Mental	Sinais Vitais	Pupilas	Mucosas	Pele	RHA	Tónus Neuromuscular	Reflexos
Síndrome Serotoninérgica	Fármaco/substância serotoninérgica	< 12 h	Agitação, coma	HTA, taquicardia, taquipneia, hipertermia (>41,1°C)	Midriase	Sialorreia	Diaforese	↑	↑ (sobretudo extremidades inferiores)	Hiperrreflexia, clonus
Síndrome Maligno dos Neurolépticos	Antagonista da dopamina	1-3 dias	Estupor, mutismo, coma	HTA, taquicardia, taquipneia, hipertermia (>41,1°C)	N	Sialorreia	Palidez, diaforese	N a ↓	Rigidez em cano de chumbo	Bradirreflexia
Síndrome Anticolinérgica	Fármaco anticolinérgico	< 12h	Delirium agitado	HTA, taquicardia, taquipneia, hipertermia (≤ 38,8°C)	Midriase	Secas	Eritema, quente e seca	↓ a ausentes	N	N
Hipertermia Maligna	Anestésico inalado	30 min a 24h após inalação	Agitação	HTA, taquicardia, taquipneia, hipertermia (46°C)	N	N	Mosqueada, diaforese	↓	Rigidez tipo rigor mortis	Hiporreflexia

**Tabela 6** - Diagnóstico Diferencial do Síndrome Serotoninérgico: principais entidades<sup>1,3</sup>; RHA - ruídos hidroaéreos; N – normal; ↑ - aumentado; ↓ - diminuído.

### TERAPÊUTICA

Não existe um tratamento padronizado para o síndrome serotoninérgico<sup>4,16</sup>. O tratamento eficaz assenta fundamentalmente no reconhecimento precoce, suspensão do fármaco/substâncias precipitantes e medidas de suporte<sup>1,3,4,5,16</sup>. Nos casos mais graves podem ser necessárias medidas mais agressivas, como a utilização de bloqueadores neuromusculares, ventilação assistida, sedação com benzodiazepinas e arrefecimento externo<sup>4</sup>. Entre os fármacos descritos como podendo minimizar os sintomas e acelerar a resolução clínica encontram-se bloqueadores inespecíficos dos receptores de serotonina como a ciproheptadina, clorpromazina, metisergide e propranolol<sup>4,16,20,21</sup>.

A maior parte dos casos resolve em 24 horas após descontinuar fármacos/substâncias causadoras e iniciar terapêutica, mas os

sintomas podem persistir em doentes que tomaram fármacos com semi-vida prolongada, com metabolitos activos ou de libertação prolongada<sup>1,10</sup>.

As medidas de suporte, incluindo administração de fluidos por via endovenosa e correcção dos sinais vitais, é um aspecto essencial da terapêutica. Se se verificar deterioração aguda num doente até então tratado com medidas de suporte, devem adoptar-se medidas clinicamente agressivas<sup>1,4</sup>.

O controlo da agitação com benzodiazepinas é um aspecto importante, independentemente da gravidade, tendo-se verificado que estas aumentam a taxa de sobrevivência em modelos animais. A contenção física é desaconselhada<sup>1</sup>.

A ciprohepatadina é a terapêutica de eleição (12 a 32 mg/24h, bloqueia 85 a 95% dos receptores de serotonina, sendo as doses de manutenção de 8 mg a cada 6h), embora a sua eficácia não tenha sido bem estabelecida. A utilização de antipsicóticos atípicos com actividade antagonista nos receptores 5HT<sub>2A</sub>, nomeadamente olanzapina (10 mg sublingual) poderá também ser útil. Caso seja necessária a utilização de um fármaco por via parentérica, pode administrar-se 50 a 100 mg de clorpromazina<sup>1,12</sup>.

Nos casos em que é necessário o controlo da instabilidade autonómica, com hipotensão causada por IMAO podem utilizar-se baixas doses de aminas simpaticomiméticas (noradrenalina e adrenalina). Os doentes com

hipertensão e taquicárdia (como consequência da intoxicação ou tratamento) devem ser tratados com fármacos de semi-vida curta, como nitroprussiato e esmolol, sob estreita monitorização<sup>1</sup>.

O controlo da hipertermia depende da eliminação da hiperactividade motora, que nos casos mais graves exige o bloqueio muscular imediato com vecurónio e entubação orotraqueal. É desaconselhada a utilização de bromocriptina e dantroleno, tendo ocorrido casos em que a administração destes fármacos a doentes com síndrome serotoninérgico causou um aumento abrupto da temperatura, culminando na morte<sup>1</sup>.

### CONCLUSÕES

O síndrome serotoninérgico é uma entidade clínica iatrogénica, relativamente infrequente. É provável que seja subdiagnosticado, uma vez que a maior parte dos médicos desconhecem este síndrome, e que se venha a tornar mais frequente no futuro, devido à utilização crescente de fármacos serotoninérgicos. As manifestações clínicas podem incluir alterações neuropsiquiátricas, neurovegetativas e neuromusculares. A gravidade é variável, num espectro que inclui casos dificilmente diagnosticáveis, casos de gravidade moderada e situações letais. Os casos mais graves são habitualmente causados pela utilização de dois ou mais fármacos serotoninérgicos, sendo fundamental a adopção de medidas terapêuticas adequadas.



#### BIBLIOGRAFIA

1. Boyer E, Shannon M. The Serotonin Syndrome *N Engl J Med* 2005;352(11):1112-20.
2. Ener RA, Meglathery SB, Van Decker WA, Gallagher RM, Serotonin Syndrome and Other Serotonergic Disorders *Pain Med* 2003;4(1):63-74.
3. Bijl D, The serotonin Syndrome *Neth J Med* 2004;62(9):309-13.
4. Mason PJ, Morris VA, Balczak TJ, Serotonin Syndrome Presentation of 2 cases and Review of the literature *Medicine (Baltimore)* 2000;79(4):201-9.
5. Jaunay E, Vaillac V, Guelfi JD, Le Syndrome Sérotoninergique Quel Traitement et quand? *Presse Med* 200;30(34):1695-700.
6. Garay JB, Plaza NM, Castellano VC, Tejada PD, Síndrome Serotoninérgico: presentación de un caso de evolución letal y revisión de la literatura *Rev Clin Esp* 2002;202(4):209-11.
7. Isbister GK, Buckley NA, The Pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment *Clin Neuropharmacol* 2005;28(5):205-14.
8. Sarko J, Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose *Emerg Med Clin North Am* 2000;18(4):637-54.
9. Gillman PK, Serotonin Syndrome: history and risk *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12(5):482-91.
10. Stahl SM, *Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications*, New York, Cambridge University Press, 2000.
11. Alvarez-Perez FJ, Roca M, Martorell E, Espino AM, Uson MM, Figuerola A, Ballabriga J, Serotonin Syndrome: report of two cases and review of the literature *Rev Neurol* 2005;40(3):159-62.
12. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM, Relative Toxicity of Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Overdose *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(3):277-85.
13. Hernandez JL, Ramos FJ, Infante J, Rebollo M, Gonzalez-Macias J, Severe Serotonin Syndrome Induced by Mirtazapine Monotherapy *Ann Pharmacother* 2002;36(4):641-3.
14. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ, Pharmacokinetic Interactions of drugs with St John's Wort *J Psychopharmacol* 2004;18(2):262-76.
15. Golberg RJ, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Infrequent Medical Adverse Effects *Arch Fam Med* 1998;7(1):78-84.
16. Lhereux P, Penalzoza A, De Cottenier V, Ullmann U, Gris M, Serotonin Syndrome *Rev Med Brux* 2002;23(5):422-8.
17. Hojer J, Personne M, Skagius AS, Hansson O, Serotonin Syndrome – Several Cases of this Often Overlooked Diagnosis *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(17):1660-3.
18. 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):218-24.
19. Carbone JR, The Neuroleptic Malignant and Serotonin Syndromes, *Emerg Med Clin North Am* 2000;18(2):317-25.
20. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM, Serotonin Toxicity: a Practical Approach to Diagnosis and Treatment *Med J Aust* 2007;187(6):361-5.
21. Gillman PK, The Serotonin Syndrome and its Treatment, *J Psychopharmacol* 1999;13(1):100-9.