

SÍNDROME SEROTONINÉRGICA ASSOCIADA AO USO DE PAROXETINA

RELATO DE CASO

LUÍS OTÁVIO CAVALLAZZI, ANDERSON K. GREZESIUK***

RESUMO- Relatamos um caso de síndrome serotoninérgica pelo uso de inibidor da recaptação da serotonina, a paroxetina. Tal síndrome por esta droga, sem combinações, ainda não tinha sido descrita na literatura.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome serotoninérgica, paroxetina, mioclonia.

Serotonin syndrome associated to the use of paroxetine: case report

ABSTRACT-We report on a case of serotonin syndrome associated to the use of the paroxetine, a serotonin reuptake inhibitor drug. Serotonin syndrome related to this drug not combined with other drugs had not yet been described in literature.

KEY-WORDS: serotonin syndrome, paroxetine, myoclonus.

O uso de antidepressivos do tipo inibidor da recaptação da serotonina tem aumentado nos últimos anos em neurologia e psiquiatria. Como são drogas de introdução recente, pouco se sabe de seus efeitos secundários precoces e tardios. Relatamos um efeito colateral imediato dessas drogas, a síndrome serotoninérgica (ST).

RELATO DO CASO

MRA, 19 anos, sexo feminino, procurou auxílio médico com sintomas compatíveis com cefaléia tipo tensão episódica e quadro depressivo, com duração de aproximadamente um ano. O exame neurológico era normal. A tomografia computadorizada de crânio, foi normal. Iniciou-se o uso de paroxetina (Aropax) na dose diária de 10 mg, reajustada para 20 mg, 5 dias após o início do tratamento. A partir deste dia, a paciente apresentou quadro abrupto de sudorese fria, hipertemia (38°C), hipotensão arterial, diaforese, palidez, sensações parestésicas pelo corpo, agitação psicomotora. Este quadro se acompanhava de contrações musculares mioclônicas abruptas e generalizadas nos membros superiores e inferiores, axiais e da face, com predomínio do hemicorpo direito. A paciente permaneceu internada por 48 horas, tendo sido suspensa a paroxetina e iniciado o uso de diazepam, 10 mg diárias, com melhoria das mioclônias generalizadas. Após três dias a paciente foi avaliada por nós e observamos persistência de episódios de mioclônias focais na hemiface direita e por vezes no membro inferior direito, levando-a a cair. A paciente relatava não estar fazendo uso de alimentos contendo triptofano. Os episódios de mioclônias chegavam a durar 10 minutos. Administramos clonazepam (Rivotril), 0,75 mg por dia, com melhora gradual dos episódios mioclônicos ao longo de 45 dias seguintes. Um eletrencefalograma (EEG) realizado neste período foi normal.

Residência de Neurologia do Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC: *Preceptor;
**Residente. Aceite: 25-junho-1999.

Dr. Luís Otávio Cavallazzi - Rua Barão de Batovi 546 - 88015-340 Florianópolis SC - Brasil.

DISCUSSÃO

A ST é dita ser causada por incremento do tono serotoninérgico ao nível dos receptores 5HT_{1A} do tronco cerebral e da medula espinhal^{1,2}. É causada por adição ou aumento na dose de agente serotoninérgico, apresentando mudanças no estado mental e motor e disfunções autonômicas. Sternbach³ estabeleceu os critérios clínicos para a caracterização da ST: mudanças no estado mental (confusão, hipomania, agitação), mioclonia, hiperreflexia, diaforese, diarreia, incoordenação, taquicardia e febre³. É vasta a literatura sobre a ST causada por associação de drogas ou por drogas usadas isoladamente¹⁻³. Não havia, até o presente, descrição desta síndrome com o uso isolado da paroxetina, sem doença cerebrovascular. Constata-se que 48% dos pacientes com ST apresentaram pelo menos um dos seguintes sintomas: confusão, agitação, mioclonia, diaforese, tremor e diarreia; 15% demonstravam tremor e mioclonia concomitantemente⁴. Quanto à classificação nosológica, a literatura é por vezes confusa. Alguns autores a classificam como fazendo parte da síndrome neuroléptica maligna, junto com a hipertemia maligna, catatonía letal e "heat-stroke"⁵. Outros autores adicionam na sintomatologia: falta de concentração, rigidez, coma, tremor de frio, inquietação extrema, febre de baixo grau, "flushing", náusea, rabdomiólise, morte, hipotensão ortostática com CPK normal⁶ e discrasias sangüíneas⁷. Paresias motoras, disartria e hemibalismo, são referidos⁸. Em pacientes usando clomipramina em monoterapia houve incidência de cerca de 12, 1% de ST¹⁰. Com a fluvoxamina (8200 tratamentos/dia), apenas 3 pacientes apresentaram sintomas tipo psicóticos^{9,11}. De cerca de 4578 pacientes com doença de Parkinson, tratados com selegiline e medicação antidepressiva, 0,5% experimentaram sintomas consistentes com a ST¹. Assim como a síndrome neuroléptica maligna e hipertemia maligna, a ST pode causar mioglobulinúria¹². Tratando de exames complementares, há somente um estudo: EEG apresentando ondas trifásicas¹³.

Quanto a aspectos morfológicos, verificou-se por histoquímica (fluorescência) que a oliva inferior de gatos recebe rica inervação serotoninérgica. A distribuição desta inervação está de acordo com a topografia das terminações aferentes espinhais tanto como as conexões cerebelo-olivares¹⁴. Isto indica que diferentes compartimentos olivares estão sob diferentes influências serotoninérgicas¹⁴.

A ST pode refletir aumento da coinversão de 5-HT em N-acetil serotonina no cérebro do paciente¹⁵. Robertson e col.¹⁶, constataram que o aumento da atividade serotoninérgica no sistema nervoso central, causa hiperatividade motora, por eles correlacionada com atividade vagarosa rítmica hipocámpal e a atividade rápida de baixa voltagem neocortical, sugerindo que os bloqueios metergolínicos dos receptores de serotonina, mediam comportamentos estereotipados. Quanto à hipertemia, sabe-se que a dopamina e a serotonina são importantes mediadores da regulação da temperatura¹⁷. É comprovada a hiperatividade dos receptores 5-HT na ST causada pelo "ecstasy" (por dano dos terminais dos axônios de 5-HT, por anfetaminas substitutas)¹⁸. Brubacher e col. consideram a ST como uma excessiva estimulação dos receptores 5HT_{1A}¹⁹, assim como outros autores²⁰. As diferentes drogas, tratando-se de inibidores seletivos da recaptção da serotonina, têm diferentes interações quantitativas e qualitativas com os citocromos P450(CYP). Por exemplo, a inibição do CYP2D6, ocorre na seguinte ordem decrescente de potência: paroxetina, norfluoxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram e fluvoxamina. Isto pode ter alguma consequência clínica quando são dados junto aos derivados tricíclicos: por exemplo, a fluvoxamina inibe fortemente a demetilação dos derivados tricíclicos de amins terciárias e da clozapina. Paroxetina é um substrato do CYP2D6, mas outras enzimas poderiam também serem envolvidas. Devido a sua potente propriedade de inibir CYP2D6, pode produzir aumento dos tricíclicos no sangue²¹. Os citocromos já comprovadamente inibidos pelos inibidores seletivos da recaptção da serotonina são: CYP1A2, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A3/4²². Cerca de 20% dos casos com ST relatados tiveram curso fatal. Nos casos com evolução não fatal, a ST pode persistir por cerca de horas até semanas. Neles, a ST pode ser desencadeada por droga SSRI até 2 semanas depois de o paciente ter parado o IMAO²³, ou mesmo por uma única primeira dose de clomipramina²⁴ ou aumento de quaisquer dos antidepressivos já citados. Richard e col.¹, distribuindo para neurologistas um questionário com a intenção de estudar a

incidência desta síndrome em pacientes com doença de Parkinson usando selegiline, chegaram à conclusão de que apenas 0,24% tinham a síndrome¹. Ebert e col.¹¹, estudando o uso da fluvoxamina administrada isoladamente, determinaram que o aparecimento de ST incidia em cerca de 0,006-0,04% por tratamento/dia. No nosso caso, em que pese não ter sido fatal, a ST durou cerca de 45 dias.

Quanto a aspectos terapêuticos, a associação de IMAO com outras drogas antidepressivas (derivados tricíclicos), em repetidos tratamentos e não no tratamento agudo, em ratos, prevenia a ST²⁵. Alguns autores usam propanolol²⁶; outros usam a cipro-heptadine, um antagonista serotoninico^{24,27}. Green e col.¹⁸, preconizam o uso de anticonvulsivantes, medicação sedativa (particularmente benzodiazepínicos), baixa da temperatura com gelo, dantrelene sódico. Eles alertam para não utilizar neurolépticos, dada a literatura pertinente, por também causarem ST¹⁸. Gillman²⁸ recomenda o uso de clorpromazina²⁸. Hoes e col.²⁹ recomendam a mitazarpina e Brown e col., a nitroglicerina³⁰. Os mesmos autores, em um outro estudo, recomendam também o uso do lorazepam e bloqueadores serotoninérgicos³¹. Brubacher e col. aconselham, para os casos mais graves, uma sedação agressiva e paralisia neuromuscular¹⁹. Para esses casos é recomendada até diálise peritoneal³². O uso de dieta pobre em tiramina é recomendado³³. O aumento da terapia, em casos de depressão resistente, é bem tolerado quando do uso concomitante de buspirona, psicoestimulantes, carbamazepina e ácido valpróico³⁴. Nossa paciente foi medicada com clonazepam, havendo boa melhora inicialmente, porém não nos dias seguintes.

Em conclusão, este é o primeiro caso de ST por paroxetine na ausência de condições associadas, tais como doença cerebrovascular. Este caso e a literatura pertinente fazem-nos ser mais precavidos quanto ao manuseio dessa droga

REFERÊNCIAS

1. Richard IH, Kurlan R, Tanner C et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:1070-1077.
2. Egberts ACG, Borgh J, Brodie-Mejer CCE. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Internat Clin Psychopharmacol* 1997;37:519-521.
3. Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA, Sternbach R. Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet* 1993;342:442-443.
4. Lejoyeux M, Rouillon F, Ades J. Prospective evaluation of the serotonin syndrome in depressed inpatients treated with clomipramine. *Acta Psychiatr Scand* 1993 Nov;88(5):369-371.
5. Totten VY, Hirschenstein E, Hew P. Neuroleptic malignant syndrome presenting without initial fever: a case report. *J Emerg Med* 1994;12:43-47.
6. Bodner RA, Lynch L, Kahn D. Serotonin syndrome. *Neurology* 1995;45:219-223.
7. Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996;30:527-533.
8. Mathew NT, Tiejn GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. *Cephalalgia* 1996;16:323-327.
9. Diamond S, Pepper BJ, Diamond ML, Freitag FG, Urban GJ, Erdmoglu AK. Serotonin syndrome induced by transitioning from phenelzine to venlafaxine: four patients reports. *Neurology* 1998;51:275-276.
10. Kudo K, Sasaki I, Tschiyama K, Akiyoshi J, Nagayama H, Fujii I. Serotonin syndrome during clomipramine monotherapy: comparison of two diagnostic criteria. *Psychiatry Clin Neurosc* 1997;13:4306-4307.
11. Ebert D, Albert R, May A, et al. The serotonin syndrome and psychosis-like side-effects of fluvoxamine clinical use: an estimation of incidence. *Eur Neuropsychopharmacology* 1997;30:71-74.
12. Bertorini TE. Myoglobinuria, malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Neurol Clin* 1997;53:649-671.
13. Dike GL. Trifasic waves in serotonin syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:200-201.
14. Wiklund L, Sjolund B, Bjorklund A. Morphological and functional studies on the serotonergic innervation of the inferior olive. *J Physiol(Paris)* 1981;77:183-186.
15. Burns TG, Szechtman H, Brown GM, Snieckus V. Behavioral effects of 5-hydroxy-N-acetyltryptophan, a putative synthetic precursor of N-acetylserotonin. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983;6:359-363.
16. Robertson B, Baker GB, Vanderwolf CH. The effects of serotonergic stimulation on hippocampal and neocortical slow and behavior. *Brain Res*; 55:265-275.
17. Nimmo SM, Kennedy BW, Tullett WM, Blyth AS, Dougall JR. Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia* 1993;48:892-895.
18. Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. Review of pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or "ecstasy"). *Psychopharmacology(Berl)* 1995;119:247-260.
19. Brubacher JR, Hoffman RS, Lurin MJ. Serotonin syndrome from velaxine-tranylcypromine interaction. *Vet Hum Toxicol* 1996;38:358-361.

20. Misane I, Johansson C, Ogren SO. Analysis of the 5-HT1A receptor involvement in passive avoidance in the rat. *Br J Pharmacol* 1998;25:499-509.
21. Martin TG. Serotonin syndrome *Ann Emerg Med* 1996;28:520-526.
22. Mitchell PB. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors *Drug Saf* 1997;17:390-406.
23. Ruiz F. Fluoxetine and the serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 1994;24:983-985.
24. Weiner AL, Tilden FF Jr, McKay CA Jr. Serotonin syndrome: case report and review of the literature. *Conn Med* 1997;61:717-721.
25. Lucki I, Frazer A. Prevention of the serotonin syndrome in rats by repeated administration of monoamine oxidase inhibitors but not tricyclic antidepressants. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;77:205-211.
26. Guze BH, Baxter LR Jr. The serotonin syndrome: case responsive to propranolol *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:119-120.
27. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med* 1994;335:1021-1022.
28. Gillman PK. Successful treatment of serotonin syndrome with chlorpromazine *Med Aust* 1996;165:345-346.
29. Hoes MJ, Zeijpveld JH. Mirtazapine as treatment for serotonin syndrome. *Biol Psychiatry* 1996;39:384-385.
30. Brown TM, Skop BP. Nitroglycerin in the treatment of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996;30:191-192.
31. Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996;30:527-533.
32. François B, Marquet P, Desachy A, Roustan J, Lachatre G, Gastine H. Serotonin syndrome due to an overdose of moclobemide and clomipramine: a potentially life-threatening association. *Intens Care Med* 1997;23:122-124.
33. Szuba MP, Horning M, Amsterdam JD. Rapid conversion from one monoamine oxidase inhibitor to another. *J Clin Psychiatry* 1997;58:307-310.
34. Schweitzer I, Tuckwell V. Risk of adverse events with the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression. *Drug Saf* 1998;19:455-464.