

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS INDUZIDO POR FLUVOXAMINA? DESCRIÇÃO DE CASO CLÍNICO

Ana Filipa Gomes de Amorim¹, José David Estevens Eduardo²

RESUMO

O Síndrome das Pernas Inquietas é uma condição neurológica comum que frequentemente interfere com o sono e a qualidade de vida do doente. Apesar dos resultados dos estudos realizados até à data serem controversos, os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e os Inibidores da Recaptação da Noradrenalina e da Serotonina, parecem assumir um papel de potenciais desencadeadores/agravantes do Síndrome. Neste artigo, descreve-se o caso de uma jovem de 24 anos, medicada com Fluvoxamina na dose de 100 mg para tratar uma Perturbação de Pânico, que agravou francamente os sintomas e a frequência de um Síndrome das Pernas Inquietas. O quadro reverteu com a suspensão do fármaco. Este parece ser o primeiro caso a descrever o desencadeamento/agravamento de um Síndrome das Pernas Inquietas associado ao uso de Fluvoxamina. Enquanto se aguardam novos estudos que esclareçam a patogénese da doença e assim ajudem a clarificar o potencial papel daqueles antidepressivos no desencadeamento/agravamento do Síndrome das Pernas Inquietas, alerta-se os clínicos para esta possível associação, que implicará a suspensão do fármaco em causa.

Palavras-chave: Síndrome das Pernas Inquietas; Fluvoxamina.

RESTLESS LEGS SYNDROME INDUCED BY FLUVOXAMINE? A CASE CLINIC REPORT

ABSTRACT

The Restless Legs Syndrome is a frequent neurological condition which may interfere with patient's sleep and life quality. Despite controversial study results, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors seem to be potential Syndrome's inducer or aggravator. This article, report the case of a 24-year-old single woman, prescribed with Fluvoxamine 100 mg for Panic Disorder, who felt her Restless Legs Syndrome's symptoms and frequency exacerbated. The syndrome reverted with Fluvoxamine's delay. This seems to be the first case reporting a Restless Legs Syndrome exacerbation associated with Fluvoxamine use. While awaiting new studies concerning disease pathogenesis, in order to clarify us about the potential link between those antidepressants and the inducement or exacerbation of a Restless Legs Syndrome, clinicians should be alert to this potential association, which will implicate drug's delay.

Keywords: Restless Legs Syndrome; Fluvoxamine.

OBJETIVO

O Síndrome de Pernas Inquietas (SPI) é uma condição neurológica caracterizada por uma necessidade imperiosa de mover os membros inferiores, devido a um desconforto/sensação desagradável, que melhora com o movimento. Os sintomas ocorrem ou agravam especialmente nos períodos de repouso/inatividade, interferindo com o sono e a consequente qualidade de vida do doente. (1, 2)

A expressão da doença é variável, sendo influenciada por fatores genéticos, médicos e/ou ambientais. Os sintomas podem surgir com uma frequência inconstante (desde menos de

¹ Interna de Formação Específica de Psiquiatria no Centro Hospitalar do Algarve, Serviço de Portimão, Portugal.
E-mail: afamorim83@gmail.com

² Assistente Hospitalar de Psiquiatria no Centro Hospitalar do Algarve, Serviço de Portimão, Portugal.
zdavidestevens@gmail.com

uma vez por mês até diariamente) e com uma gravidade que pode ir de um incômodo ligeiro a extremamente perturbador. (2)

A prevalência da doença, estimada através de estudos baseados na comunidade em países industrializados, é próxima dos 10%. (3)

A patogênese do SPI não está ainda bem estudada, mas o mecanismo atualmente aceite engloba uma componente genética, que decorre com alterações do sistema dopaminérgico e com uma perturbação da homeostase do ferro. (3) Estudos têm também relacionado uma maior gravidade da doença, com uma menor disponibilidade de transportadores de serotonina no cérebro, o que corrobora a hipótese de que um aumento da transmissão de serotonina no cérebro possa desencadear ou agravar o SPI. (3, 4)

Ainda que os estudos nesta área sejam controversos, alguns fármacos como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação da Noradrenalina e Serotonina (IRNS) parecem, assumir um papel de potencial desencadeante ou agravante de um SPI. (1) Um estudo epidemiológico alargado mostrou que o uso de antidepressivos com ação inibitória da recaptação da serotonina esteve associado a uma triplicação do risco de desenvolver SPI. (5)

A doença pode ser primária (maioria dos casos) ou secundária a determinados fatores ou condições mórbidas, particularmente à deficiência de ferro ou a uma neuropatia periférica. (6) Perante um doente que surja com sintomas compatíveis com um SPI, deverão ser excluídas/tratadas potenciais causas secundárias. Relativamente aos indivíduos com causa primária da doença, entre 50% e 92% apresentam história familiar positiva de doença. (7)

Com a descrição deste caso, pretende-se alertar os clínicos para a possibilidade do desencadeamento ou agravamento de um SPI com o uso de antidepressivos que aumentem a disponibilidade de serotonina cerebral. O SPI pode ser francamente perturbador, implicando a suspensão do fármaco responsável.

DESCRIÇÃO DO CASO

Género feminino, 24 anos de idade, solteira, nacionalidade alemã. Recorre a consulta de Psiquiatria com sintomatologia ansiosa episódica compatível com Perturbação de Pânico, com cerca de dois meses de evolução. A utente estava a realizar psicoterapia, contudo os episódios vinham sendo progressivamente mais frequentes e era referido um receio constante de vir a desenvolver novos episódios. Os sintomas interferiam significativamente com a sua funcionalidade e coexistiam com uma insónia inicial. Optou-se, então, pela prescrição de

Fluvoxamina (indicação para começar com uma dose de 50 mg e aumentar para 100 mg ao fim de alguns dias), juntamente com Clonazepam 0,5 mg em SOS. A doente tinha realizado estudo analítico recente através dos cuidados de saúde primários (incluindo função tiroideia) que não mostrou alterações. Foram negadas patologias orgânicas conhecidas, alergias medicamentosas, consumos excessivos de café, consumos de álcool e de substâncias ilícitas. Não estava a cumprir qualquer medicação além do anticoncetivo oral.

Por receio de efeitos adversos com o aumento de dose, a utente optou por manter a Fluvoxamina na dose de 50 mg durante cerca de duas semanas. Com essa dose, obteve uma melhoria no padrão de sono mas manteve alguma sintomatologia ansiosa com medo persistente de vir a desenvolver novo episódio de pânico. Por esse motivo, ao fim de duas semanas, acabou por aumentar a dose da Fluvoxamina para os 100 mg. Nessa altura, desencadeou um quadro diário de alteração do movimento dos membros inferiores caracterizada por uma necessidade imperiosa de os mover, acompanhada de uma sensação desagradável, que surgia ao final do dia, com o repouso. O desconforto melhorava com o movimento.

Reavaliada nesse contexto, a utente referiu sintomas idênticos no passado que pelo facto de surgirem raramente e serem pouco incómodos, desvalorizou. Descreveu também, nesta altura, história familiar de SPI: a mãe e avó materna tinham sintomas e diagnóstico da doença. A sua avó tinha sido pianista e terá suspenso a atividade devido à patologia.

Atendendo ao desenvolvimento dos sintomas, em tudo sugestivos de um SPI, com o aumento da dose de Fluvoxamina, optou por se suspender o fármaco. Os sintomas reverteram com a sua retirada. Propôs-se à doente tratamento com Pregabalina (eficácia nível B no tratamento de SPI). (6)

CONCLUSÃO

Os sintomas descritos pela utente preenchem os critérios de SPI da *International Restless Legs Syndrome Study Group*. (2) Também a história familiar suporta essa hipótese de diagnóstico. Seria, no entanto, importante que o estudo da dinâmica de ferro tivesse sido realizado, para exclusão de eventual défice (apesar do hemograma não apresentar alterações).

No caso descrito, a doente apresentava história familiar e sintomas prévios de SPI, ainda que estes fossem ligeiros e esporádicos. A subida de dose da Fluvoxamina esteve temporalmente relacionada com o agravamento do quadro, e a sua retirada com uma melhoria do mesmo. De acordo com o Algoritmo Naranjo é provável tratar-se de uma reação adversa

ao fármaco. (8) Relativamente às Guidelines de Bradford Hill, numa versão simplificada proposta por Jeremy Howick, et al, ficam cumpridas as categorias “direta” e “mecânica”. Relativamente ao fármaco em específico, fica por cumprir a evidência “paralela”, reproduzida, no entanto, por fármacos da mesma classe. (9)

Do nosso conhecimento, este parece ser o primeiro caso a relatar a provável associação entre a Fluvoxamina e o desenvolvimento/agravamento de um SPI. Até à data, os casos publicados têm relacionado a Fluoxetina, a Sertralina, o Citalopram, o Escitalopram, a Paroxetina, a Mirtazapina, a Mianserina, a Venlafaxina e a Duloxetina com o desenvolvimento de SPI. (7, 10, 11) Curiosamente, em dois casos clínicos publicados, há descrição de uma resolução do SPI com o *switch* de Mirtazapina e de Mianserina para Fluvoxamina. (12, 13)

Os estudos nesta área são controversos e há até um estudo retrospectivo de consulta de 254 processos clínicos, que falhou em mostrar relação entre o uso de um ISRS/IRNS e o desenvolvimento de SPI. (14)

Talvez o conhecimento exato do mecanismo da doença ajude a esclarecer esta questão.

Enquanto se aguardam novos estudos, é fundamental que os clínicos estejam alerta para a possível associação entre ISRS/IRSN e o desencadeamento/agravamento de um SPI. O SPI pode ser francamente perturbador, implicando a suspensão do fármaco para a sua resolução.

REFERÊNCIAS

1. Bozorg AM. Restless Legs Syndrome [internet]. Medscape. 2017 Feb 22 [acesso em 2017 Mar 10]. Disponível em: <http://www.medscape.com>
2. International Restless Legs Syndrome Study Group. 2012 Revised IRLSSG Diagnostic Criteria for RLS [internet]. United States of America; 2012. [acesso em 2017 Mar 10]. Disponível em: <http://www.irlssg.org>
3. Koo BB, Bagai K, Walters AS. Restless Legs Syndrome: Current Concepts about Disease Pathophysiology. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2016 Jul 22;6:1-12. doi: 10.7916/D83J3D2G.
4. Jhoo JH, Yoon IY, Kim Yk, Chung S, Kim JM, Lee SB, et al. Availability of brain serotonin transporters in patients with restless legs syndrome. Neurology. 2010 Feb 9;74(6):513-8. doi:10.1212/WNL.0b013e3181cef824.
5. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res 2002;53:547-54. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00443-9.

6. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guidelines summary: Treatment of restless legs syndrome in adults. *Neurology*. 2016 Aug 2;87:1-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003388.
7. Page RL, Ruscin JM, Bainbridge JL, Brieke AA. Restless Legs Syndrome Induced by Escitalopram: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy* 2008;28(2):271–80. doi: 10.1592/phco.28.2.271.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.
9. Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med*. 2009;102: 186–94. doi: 10.1258/jrsm.2009.090020.
10. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2008 Nov;43(1):70-5. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.02.006.
11. Hoque R, Chesson AL. Pharmacologically Induced/Exacerbated Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movements of Sleep, and REM Behavior Disorder/REM Sleep Without Atonia: Literature Review, Qualitative Scoring, and Comparative Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010 Feb 15;6(1):79-83.
12. Boin B, Vandel P, Kantelip JP. Mirtazapine and restless leg syndrome: a case report. *Therapies*. 2000 Sep-Oct;55(5):665-6.
13. Markkula J, Lauerma H. Mianserine and restless legs. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 Jan;12(1):53-8.
14. Bailey AL, Makela EH, Asberg K. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Use as a Predictor of a Diagnosis of Restless Legs Syndrome. *J Psychiatr Pract*. 2016 Jul;22(4):263-9. doi: 10.1097/PRA.000000000000166.