

Miocardiopatia induzida por imipramina

J. Augusto Rocha Araújo *, F. Paiva de Freitas **

Dois casos de pacientes desenvolveram importantes alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas, radiológicas e insuficiência cardíaca congestiva na vigência de tratamento antidepressivo com imipramina e responderam satisfatoriamente ao tratamento médico após a suspensão dessa droga.

A imipramina foi o primeiro antidepressivo tricíclico (ADT) a ser introduzido na prática médica, em 1954¹. A partir dessa data, vários derivados têm sido sintetizados e seu uso popularizou-se. Só nos Estados Unidos, mais de 25 milhões de prescrições são feitas anualmente². Estudos têm demonstrado que pacientes com dose excessiva de ADT constituem 25% das hospitalizações por excesso medicamentoso³. Na Suécia, pacientes com dose excessiva de ADT constituem a principal causa de auto-envenenamento a requerer cuidados de terapia intensiva⁴.

Poucos anos após o seu uso, manifestações relacionadas com o sistema cardiovascular, tais como hipotensão e alterações do segmento ST e da onda T do eletrocardiograma, foram descritas⁵.

Apresentação dos casos

Caso 1 - Mulher de 38 anos, branca, procurou o hospital por apresentar falta de ar e cansaço fácil, em julho de 1974. Informava a paciente que, desde 1970, após consulta ao psiquiatra, começou a fazer uso diário de imipramina + na dose de 50 mg. Em dezembro de 1973, começou a sentir cansaço após atividades antes bem toleradas, pelo que limitou seus afazeres. Em fevereiro de 1974, observou edema maleolar. Houve progressão dos sintomas, com extensão do edema até o abdome e presença de cansaço e falta de ar mesmo em repouso, não suportando mais o decúbito dorsal.

O exame físico revelou: paciente emagrecida, dispnéica e bastante ansiosa. Turgência jugular (+ +/4) a 15.º. Pulmões sem ruídos adventícios. Choque da ponta no 6.º espaço

intercostal esquerdo fora da linha hemiclavicular esquerda, pouco impulsivo; impulsão sistólica paraesternal esquerda; ritmo cardíaco regular, com frequência de 120 bpm; componente pulmonar da 2.ª bulha bastante hiperfonético; 3.ª bulha presente; sopro sistólico (+ + +/4) tipo regurgitação na região da ponta do coração, com discreta irradiação axilar. PA: 120 X 90 mm Hg. Fígado palpável 6-7cm abaixo da borda costal direita, doloroso. Edema de membros inferiores (+ + +/4). Pulsos periféricos com característica de fuga.

A radiografia de tórax mostrava significativo aumento da área cardíaca, principalmente às custas do ventrículo esquerdo e congestão venosa pulmonar acentuada (fig. 1). O eletrocardiograma evidenciava taquicardia sinusal, bloqueio AV de 1.º, grau, SÂQRS para esquerda e acentuada sobrecarga das câmaras esquerdas, com depressão do segmento ST e alterações da onda T (fig. 2). Os exames de laboratório não apresentavam anormalidades.

Foi suspensa a medicação antidepressiva e prescrito digitálico, furosemida, repouso e anticoagulantes.



Fig. 1 - Radiografia de tórax. Em A, na ocasião da internação. Em B, 3 meses após a alta hospitalar. Em C, 2 anos após a alta hospitalar.

+ Tofranil

Trabalho realizado no Hospital de Messejana - INAMPS, Fortaleza, Ce.

* Médico do Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Messejana - INAMPS.

** Médico Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital de Messejana - INAMPS.



Fig. 2 - Elettrocardiograma mostrando bloqueio AV do 1.º grau, SÂQRS para a esquerda, sobrecarga das câmaras esquerdas e alterações de ST e T.

te. Houve melhora imediata e significativa dos sintomas, com regressão completa do quadro congestivo e redução da área cardíaca com posterior normalização (fig. 1).

A paciente teve alta hospitalar no 28.º dia de tratamento, em boas condições, recusando submeter-se ao estudo hemodinâmico. Nove anos após o diagnóstico, evolui sem sintomas.

Caso 2 - Mulher de 76 anos, branca, foi examinada pela primeira vez pelo cardiologista em julho de 1982, com queixa de tosse e cansaço. Informava a paciente, que vinha em uso diário de monoclóroimipramina ++ na dose de 75 mg, de 1974 até 1979, quando reduziu a dose para 25 mg.

Em janeiro/fevereiro de 1982, começou a sentir cansaço discreto. Em maio do mesmo ano, passou a apresentar tosse e sudorese, mais freqüentes durante a madrugada. Em julho, além de cansaço, já mais acentuado, sudorese e tosse, apresentou dispnéia paroxística noturna que progrediu para dispnéia de repouso, anorexia e indisposição. Informava passado de hipertensão arterial sistêmica, tendo feito uso de anti-hipertensivo.

O exame revelava sudorese, nítido desconforto respiratório no leito, com cabeceira elevada a 30º. Turgência jugular (+++ a +++/4). Estertores subcrepitanes em ambas as bases pulmonares e terço médio. Choque da ponta difuso, extra-sístoles (cerca de 5 por min); freqüência cardíaca de 120 bpm; 2.ª bulha hiperfonética no foco pulmonar; PA: 130 x 90 mm Hg. Fígado 8 em abaixo da borda costal direita, doloroso. Edema de membros inferiores (+++/4). Pulsos periféricos com característica de fuga.

A radiografia do tórax (fig. 3) evidenciava aumento da área cardíaca, principalmente às custas do ventrículo esquerdo e congestão venosa pulmonar acentuada. O elettrocardiograma apresentava taquicardia sinusal, bloqueio AV do 1.º grau, alargamento do complexo QRS,

sobrecarga ventricular esquerda e alterações de ST e T (fig. 4). O ecocardiograma mostrava dilatação das cavidades, valva mitral destacada dentro da cavidade ventricular, aumento da distância do ponto E - septo, além de "déficit" contrátil acentuado (fig. 5).

Foi suspensa a medicação antidepressiva e iniciada terapêutica com digitálico, furosemida e repouso. Houve melhora significativa, com o desaparecimento dos sintomas do quadro congestivo, e redução da freqüência cardíaca.

Em dezembro de 1982, como a paciente apresentasse agudização do quadro depressivo, foi reiniciado o uso de monoclóroimipramida (50 mg/dia), com o que houve o reaparecimento de dispnéia, congestão pulmonar, hepatomegalia, edema de membros inferiores, aumento da área cardíaca e galope ventricular. Após a suspensão da medicação antidepressiva e ajustamento da dose do diurético e do digitálico, alcançou-se a compensação.

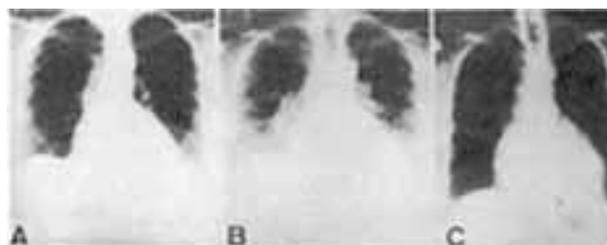


Fig. 3 - Radiografia do tórax. Em A, antes do tratamento com monoclóroimipramina, (1974). Em B, na ocasião do 1.º atendimento (1982). Em C, após o 2.º atendimento (1983).

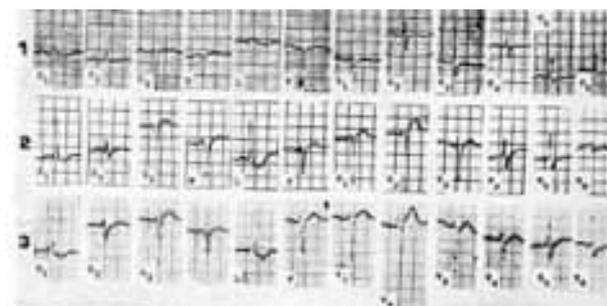


Fig. 4 - Elettrocardiograma. Em 1, traçado obtido em 06/02/1974. Em 2, traçado de 20/07/1982. Em 3, traçado de 30/9/1983.

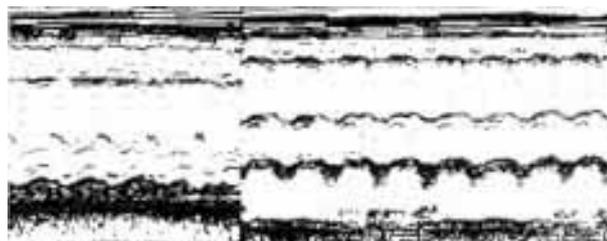


Fig. 5 - Elettrocardiograma mostrando septo interventricular pouco móvel, valva mitral com amplitude reduzida e distância ponto E - septo bastante aumentada.

++ Anafranil

Comentários

O que nos chamou a atenção para o diagnóstico nesses dois casos foram o aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva em pessoas previamente consideradas saudáveis do ponto de vista cardiovascular, e as importantes alterações eletrocardiográficas, após uso prolongado de ADT. A primeira paciente tornou-se sintomática no fim do terceiro ano do uso de ADT e a segunda, após 8 anos. A maneira insidiosa de instalação da insuficiência cardíaca e a pronta resposta ao tratamento médico são também sugestivos. Lembrando ainda que no caso 2, cerca de 5 meses após a suspensão do ADT, por necessidade extrema, foi reinstituída a monocloroimipramina na dose de 50 mg diárias. Cerca de uma semana após, houve o reaparecimento de insuficiência cardíaca com aumento da área cardíaca, mais uma vez controlada com a suspensão deste medicamento e ajustes na medicação previamente usada.

Sintomas cardiovasculares³, bloqueio atrioventricular (AV)⁶, infarto agudo do miocárdio⁷ e morte súbita⁸ relacionados com o uso dos ADT têm sido descritos. Os estudos epidemiológicos realizados até o presente, no sentido de averiguar este problema, têm sido inclusive até contraditórios^{2,8,9}. Contudo, parece haver alguma relação entre o aparecimento dos sintomas e o tempo de uso da droga: quanto mais prolongado o uso, maior a possibilidade de sintomas.

Os achados eletrocardiográficos comuns às duas pacientes, têm sido descritos como usuais nos pacientes que fazem uso dos ADT^{2,10-12}. Burkhardt e col.¹⁰, estudando os eletrocardiogramas de 66 pacientes que faziam uso de ADT em dose terapêutica, observou que, após a terceira semana de tratamento, havia elevação da frequência cardíaca e prolongamento do intervalo PR, enquanto a duração do QRS e do intervalo QTc permaneciam inalterados. Kantor e col.¹¹, observando os efeitos da imipramina no eletrocardiograma de 7 pacientes idosos, constataram significativo retardo na condução AV e intraventricular, além de elevação da frequência cardíaca. Giardina e col.¹², analisando o eletrocardiograma de 44 pacientes em uso de imipramina em dose terapêutica adequada, avaliada pela dosagem sérica da droga, também observaram aumento da frequência cardíaca, do intervalo PR, do complexo QRS e do intervalo QT. Um paciente idoso, portador de bloqueio do ramo direito, desenvolveu bloqueio AV 2:1 tipo Mobitz. Dosagens séricas e eletrocardiogramas repetidos sugeriram que o bloqueio AV estava diretamente relacionado com a concentração plasmática da droga.

Nos pacientes por nós observados, das alterações eletrocardiográficas descritas, apenas a frequência cardíaca foi controlada, já que as alterações do intervalo PR, de ST e de T e o padrão de sobrecarga esquerda persistiram apesar da suspensão do ADT (fig. 4).

As alterações hemodinâmicas mais frequentes, nos pacientes que fazem uso de ADT em dose terapêutica, são hipotensão postural e diminuição da contratilidade miocárdica e, mais raramente, insuficiência cardíaca desenvolveu-se quando pelo menos uma das pacientes, fazia uso de imipramina numa dose considerada subterapêutica, embora não tenhamos a dosagem sérica para comprovarmos. Burkhardt e col.¹⁰, estudando os intervalos sistólicos de 66 pacientes que faziam uso de ADT em dose terapêutica, constataram “déficit” na contratilidade miocárdica e que as variáveis avaliadas voltaram o normal, após a suspensão da substância utilizada. Resultados semelhantes foram também obtidos por Taylor e col.¹³ e Raeder e col.¹⁴. Marchall e col.², em revisão recente, propõem quatro mecanismos para explicar a cardiotoxicidade e o efeito arritmogênico dos ADT. O primeiro é uma ação anticolinérgica, semelhante à atropina, o que explica a produção de taquicardia. O segundo é o bloqueio da recaptção de norepinefrina pela membrana celular dos neurônios adrenérgicos, resultando numa elevação dos níveis desta substância e, conseqüentemente, maior influência adrenérgica, o que pode desencadear arritmias. O terceiro é uma ação quinidínica¹⁵. O quarto é o bloqueio dos alfa-receptores na circulação periférica¹⁵. Esse mecanismo explicaria a hipotensão postural, que pode desencadear arritmias cardíacas e até morte súbita em decorrência de isquemia miocárdica transitória.

Summary

The number of cardiovascular complications induced by tricycle antidepressant has increased in frequency.

The authors present two cases of patients who developed important electrocardiographic, echocardiographic and radiological changes, besides congestive heart failure, in antidepressant treatment with imipramine, that responded very well to the medical treatment, after the suspension of the drug.

Referências

1. Thorstrand, C. - Clinical features in poisonings by tricycle antidepressants with special reference to ECG. *Acta Med. Scand.* 5: 337, 1976.
2. Marshall, J. E.; Forker, A. - Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs: Therapeutic usage, overdose, and management of complications. *Am. Heart J.* 103: 401, 1982.
3. Biggs, J. T.; Spiker, D. G.; Petit, J. M.; Ziegler, V. E. - Tricyclic antidepressant overdose: Incidence of symptoms. *JAMA*, 238: 135, 1977.
4. Heath, A.; Selander, D. - Self-poisoning in the ICU. *Acta Med. Scand.* 206: 51, 1979.
5. Kristiansen, E. S. - Cardiac complications during treatment with imipramine (Tofranil). *Acta Psychiat. Scand.* 36: 427, 1961.
6. Kantor, S. J.; Bigger, J. T. Jr.; Glassman, A. H.; Macken, D. L.; Perel, J. M. - Imipramine-induced heart block: A longitudinal case study. *JAMA*, 231: 1364, 1975.
7. Sloman, L. - Myocardial infarction during imipramine treatment of depression. *Can. Med. Assoc. J.* 82: 20, 1960.

8. Coull, D. C.; Crooks, J.; Dingwall-Fordyce, I.; Scott, A. M.; Weir, R. D. - Amitriptyline and cardiac disease: risk of sudden identified by monitoring system. *Lancet*, 2: 590, 1970.
9. Coull, D. C.; Crooks, J.; Dingwall-Fordyce, I.; Scott, A. M.; Weir, R. D. - A method of monitoring drugs for adverse reactions: amitriptyline and cardiac disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 3: 51, 1970.
10. Burckhart, D.; Raeder, E.; Muller, V.; Imhof, P.; Neubauer, H. - Cardiovascular effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants. *JAMA*, 239: 213, 1978.
11. Kantor, S. J.; Glassman, A. H.; Bigger, J. T. Jr.; Perel, J. M.; Giardina, E. V. - The cardiac effects of therapeutic plasma concentrations of imipramine. *Am. J. Psychiatry*, 135: 534, 1978.
12. Giardina, E. G. V.; Bigger, J. T. Jr.; Glassman, A. H.; Perel, J. M.; Kantor, S. J. - The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride and therapeutic plasma concentrations. *Circulation*, 60: 1045, 1979.
13. Taylor, D. J. E.; Braithwaite, R. A. - Cardiac effects of tricyclic antidepressant medication: A preliminary study of nortriptyline. *Br. Heart J.* 40: 1005, 1978.
14. Raeder, E. A.; Burckardt, D.; Neubauer, H.; Walter, R.; Gastpar, M. - Long-term tri-and tetra-cyclic antidepressants, myocardial contractility, and cardiac rhythm. *Br. Med. J.* 2: 666, 1978.
15. Benowitz, N. L.; Rosenberg, J.; Becker, C. E. - Cardiopulmonary catastrophes in drug-overdosed patients. *Med. Clin. North. Am.* 63: 267, 1979.