

## Toxicidade pelo Tiocianato Decorrente do Uso Prolongado de Nitroprussiato de Sódio na Insuficiência Cardíaca Grave

Silvia G. Lage, Ricardo T. Carvalho, Liliane Kopel, Maristela C. Monachini, Giovanni Bellotti, Fúlvio Pileggi  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar a toxicidade pelo tiocianato decorrente do uso prolongado do nitroprussiato de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca grave.

**Métodos** - Estudamos 23 pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional IV (NYHA), submetidos ao uso endovenoso contínuo de nitroprussiato de sódio, com doses variando entre 0,5 e 5,5 µg/kg/min. Realizamos avaliação clínica, dosagem sérica de tiocianato, bem como monitorização laboratorial das funções renal, hepática e respiratória.

**Resultados** - Dezesete (74%) pacientes apresentaram níveis tóxicos de tiocianato (acima de 10 µg/ml), média de 29,9±4,4 µg/ml. Apenas a função renal mostrou correlação com a presença de intoxicação. Não foram identificados sinais ou sintomas clínicos específicos que identificassem a presença de toxicidade pelo tiocianato nos pacientes estudados.

**Conclusão** - O nitroprussiato de sódio é potencialmente tóxico, especialmente quando a função renal está acometida. A dosagem sérica de tiocianato é útil para o diagnóstico da intoxicação, contribuindo assim para o tratamento adequado e prevenção da toxicidade.

**Palavras-chave:** nitroprussiato de sódio, toxicidade pelo tiocianato, insuficiência cardíaca congestiva

### Thiocyanate Toxicity Induced by the Prolonged Use of Sodium Nitroprusside in Severe Heart Failure

**Purpose** - To evaluate the toxicity of thiocyanate induced by the infusion of sodium nitroprusside in patients with severe congestive failure.

**Methods** - We studied 23 patients with congestive heart failure, in class IV (NYHA) under continuous infusion of sodium nitroprusside with doses varying between 0.5 and 5.5 µg/kg/min. Clinical evaluation, thiocyanate serum dosage and laboratorial evaluation of renal, hepatic and pulmonary functions were done.

**Results** - Seventeen patients (74%) presented toxic levels of thiocyanate (over 10 µg/ml), with the average of 29.9±4.4 µg/ml. Only renal function was related to the presence of intoxication. Clinical evaluation was not accurate to diagnose the thiocyanate toxicity in the patients.

**Conclusion** - Sodium nitroprusside is potentially toxic, especially when the renal function is abnormal. Thiocyanate dosage is useful in diagnosing nitroprusside induced toxicity and then it contributes to an adequate treatment and prevention of clinical toxicity.

**Key-words:** Sodium nitroprusside, thiocyanate toxicity, congestive heart failure

Arq Bras Cardiol, volume 62 (nº 3), 155-157, 1994

O nitroprussiato de sódio vem sendo utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca grave e choque cardiogênico, uma vez que sua rápida ação como potente vasodilatador direto produz uma diminuição nas pressões de enchimento ventricular e na resistência vascular sistêmica, melhorando, assim, a função miocárdica e aumentando o débito cardíaco<sup>1,2</sup>. Uma vez suspensa a administração do nitroprussiato, o efeito vasodilatador é rapidamente revertido, o que facilita o uso desta droga em pa-

cientes clinicamente instáveis. Contudo, a possibilidade de intoxicação por seus metabólitos, cianeto e tiocianato, deve ser lembrada no sentido de seu diagnóstico precoce, principalmente em pacientes críticos, onde as alterações orgânicas extracardíacas podem aumentar a toxicidade da droga.

Este estudo avalia a toxicidade pelo tiocianato decorrente do uso prolongado do nitroprussiato de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca grave.

### Métodos

Vinte e três pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, em classe funcional IV (NYHA) foram estudados, retrospectivamente. A idade média foi de 46±3

anos; 5 pacientes eram do sexo feminino e 18 do masculino. A etiologia da cardiopatia foi doença de Chagas em 8 pacientes, miocardiopatia isquêmica em 6, doença valvar primária em 2 e miocardiopatia idiopática em 7. Todos os pacientes estavam internados em Unidade de Terapia Intensiva para tratamento de insuficiência cardíaca grave e necessitaram de vasodilatador endovenoso como droga coadjuvante à terapêutica com drogas vasoativas. Utilizou-se o nitroprussiato de sódio em doses que variaram de 0,5 a 5,5 µg/kg/min. A dosagem sérica de tiocianato foi realizada através da espectrofotometria, considerando-se níveis tóxicos aqueles acima de 10 µg/ml<sup>3</sup>. Realizou-se a monitorização laboratorial das funções renal, hepática e respiratória durante o período da administração da droga em conjunto com a avaliação clínica diária.

Os dados são apresentados em média e erro padrão. A relação entre parâmetros clínicos e laboratoriais foi analisada através da correlação linear simples. O nível de confiança aceito foi de 95% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

O tempo médio de uso endovenoso do nitroprussiato de sódio foi de  $9,5 \pm 0,9$  dias, variando de 3 a 17 dias. A média da dose máxima utilizada pelos 23 pacientes foi de  $2,2 \pm 0,4$  µg/kg/min. A média do nível sérico máximo de tiocianato foi de  $23,6 \pm 3,9$  µg/ml. Dezesete pacientes apresentaram nível sérico de tiocianato maior ou igual a 10 µg/ml, média de  $29,9 \pm 4,4$  µg/ml. Seis pacientes não apresentaram dosagem sérica de tiocianato acima dos limites tóxicos. Neste subgrupo a média da dosagem foi de  $5,9 \pm 1,4$  µg/ml (fig. 1). Observou-se correlação significativa entre os níveis séricos de tiocianato e o tempo total de infusão do nitroprussiato ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,02$ ) (fig. 2).

A avaliação laboratorial da função renal mostrou que 10 pacientes apresentavam níveis séricos de creatinina maior ou igual a 2 mg%. Nestes pacientes, observou-se correlação significante entre os níveis séricos de tiocianato e a creatinina ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ) (fig. 3). Não foi ob-

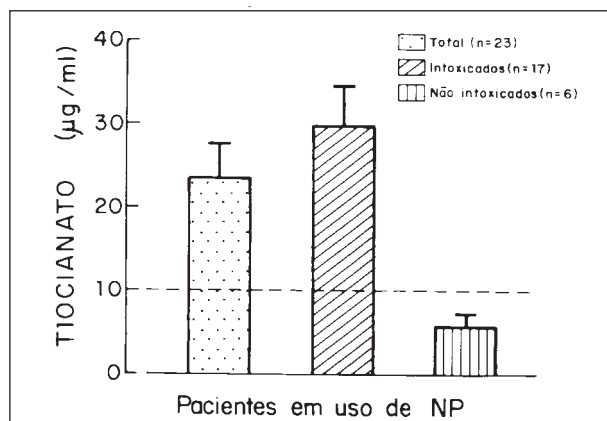


Fig. 1 - Médias dos níveis séricos de tiocianato durante administração contínua do nitroprussiato de sódio (NP).

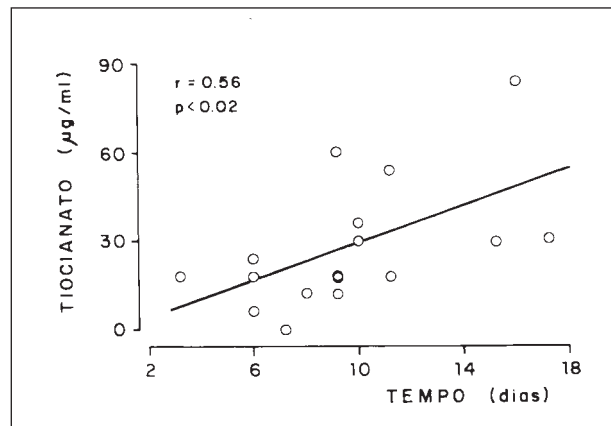


Fig. 2 - Nível sérico de tiocianato (µg/ml) em função do tempo de administração do nitroprussiato de sódio.

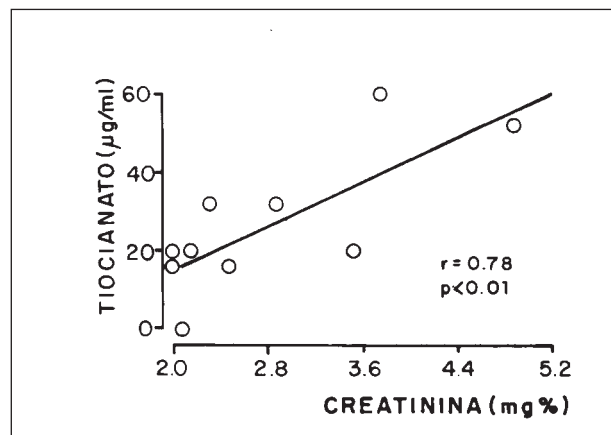


Fig. 3 - Correlação entre creatinina e tiocianato sérico nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave.

servada correlação entre a dosagem de tiocianato e a função hepática ou respiratória.

Não puderam ser identificados sinais ou sintomas clínicos específicos que indicassem a presença de toxicidade pelo tiocianato no grupo de pacientes estudados.

## Discussão

O nitroprussiato de sódio tem grande utilidade na prática clínica. Seu uso difundido tem revelado potencial toxicidade decorrente do aumento do nível sérico de seus metabólitos, cianeto e tiocianato, mesmo quando seu uso se faz por curto período<sup>4-7,10,11</sup>.

Durante a metabolização do nitroprussiato de sódio ocorre liberação de cianeto, cuja remoção é feita através da ligação com o tiosulfato, na presença da rodanase, uma enzima mitocondrial hepática e renal<sup>6,8</sup>. Sendo a rodanase abundante no organismo, a disponibilidade do tiosulfato é o fator limitante da reação.

A desnutrição crônica e o uso de diuréticos podem depletar os estoques de tiosulfato<sup>9</sup>. Estas condições frequentemente se associam à insuficiência cardíaca grave

e facilitam a ocorrência de intoxicação por cianeto.

O principal efeito tóxico do cianeto é ligar-se a citocromo-oxidase, impedindo a fosforilação oxidativa e, com isso, levar à acidose metabólica e aumento do lactato como reflexo da produção glicolítica de ATP. O tiocianato gerado é removido quase que exclusivamente pelo rim, com vida média de aproximadamente 2,7 dias quando a função renal é normal e de 9 dias naqueles com insuficiência renal severa<sup>12</sup>. Nos pacientes com baixo débito cardíaco e perfusão renal diminuída também ocorre uma excreção lenta de tiocianato, a qual predispõe à intoxicação por esse metabólito, fato comprovado em nossa experiência.

O diagnóstico clínico da intoxicação por tiocianato em pacientes em choque cardiogênico, recebendo nitroprussiato de sódio por período prolongado é difícil, pois envolve sinais e sintomas inespecíficos, como náusea, vômitos, fadiga, anorexia e distúrbios do sistema nervoso central. Tais sintomas podem muitas vezes ser erroneamente interpretados como conseqüentes à doença cardíaca do paciente. Rieves e col<sup>13</sup> sugerem que o aparecimento inexplicado de náuseas, vômito e alterações mentais durante a administração do nitroprussiato deve levar à substituição da droga, mesmo antes do resultado das dosagens de cianeto e tiocianato.

Assim, a monitorização laboratorial dos níveis séricos de tiocianato mostra-se útil no diagnóstico da intoxicação, sendo considerada o parâmetro mais importante para avaliação dos pacientes sob uso prolongado da droga<sup>4</sup>. Este fato foi constatado em nossa casuística, onde 74% dos pacientes apresentaram níveis tóxicos de tiocianato. Observamos ainda, um aumento linear das concentrações plasmáticas do tiocianato em pacientes submetidos a infusão prolongada (fig. 2), uma vez que o tiocianato é excretado pelos rins em ritmo relativamente lento, mesmo com função renal normal<sup>8</sup>.

Schulz e col<sup>6</sup> descreveram o acúmulo progressivo do tiocianato com a administração contínua do nitroprussiato de sódio, relatando toxicidade por volta do 7º ao 14º dia de infusão na dose de 2 a 5µg/kg/min, em pacientes com função renal normal. O acúmulo progressivo e toxicidade mais precoce, entre 3 e 6 dias, foi observado nos pacientes anúricos. Ressaltamos que na insuficiência cardíaca congestiva ou choque cardiogênico, a toxicidade pode sobrevir mais rapidamente.

Recomendamos, no sentido de evitar a intoxicação por tiocianato: a) limitar o tempo e a dosagem da droga. Sugere-se doses de até 4µg/kg/min por um período me-

nor que 14 dias com dose total de até 70mg/kg para pacientes com função renal normal<sup>8</sup>. Em portadores de choque cardiogênico, é prudente a utilização de doses baixas durante o menor tempo possível, dada a variabilidade da condição hemodinâmica renal e, portanto, da depuração da droga; b) monitorização dos sinais clínicos passíveis de diagnóstico diferencial com a intoxicação; c) monitorização laboratorial dos níveis de tiocianato nos cardiopatas, nefropatas e em pacientes hemodinamicamente instáveis que necessitem de uso prolongado ou de doses altas.

Concluindo, o uso prolongado do nitroprussiato de sódio nos pacientes com insuficiência cardíaca grave deve ser feito com cautela em vista dos riscos de intoxicação por seus metabólitos, principalmente naqueles portadores de insuficiência renal. A dosagem seriada de tiocianato constitui-se no método de escolha para identificação dos casos de intoxicação, devendo ser realizado a partir 3º dia de uso da droga.

## Referências

1. Cohn JN, Franciosa JA - Vasodilatador therapy of cardiac failure. *N Engl J Med* 1977; 297: 254.
2. Franciosa JA, Lima CH, Guiha NH, Rodriguera E, Cohn JN - Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction. *Lancet* 1972; 1: 650-4.
3. Lundquist P, Martensson J, Sorbo B, Ohman S - Method for determining thiocyanate in serum and urine. *Clin Chem* 1979; 25: 678-81.
4. Vessy CJ, Cole PV, Linell JC, Wilson J - Some metabolic effects of sodium nitroprusside in man. *Br Med J* 1974; 2: 140-2.
5. Cottrell JE, Casthley P, Brodie JD, Patel K, Klein A, Tunrdorf H - Prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity with hydroxocobalamin. *N Engl J Med* 1978; 298: 809-11.
6. Linakis JG, Lavouture PG, Woolf A - Monitoring cyanide and thiocyanate concentrations during infusion of sodium nitroprusside in children. *Pediatr Cardiol* 1991; 12: 214-8.
7. Kunathai S, Choller GF, Calermager JM, O'Halloran M, Cartmill TB, Nunn GR - Nitroprusside in children after cardiopulmonary bypass: a study of thiocyanate toxicity. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 121-4.
8. Schulz V - Clinical pharmacokinetics of nitroprusside cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 239-51.
9. Curry SC, Arnold-Capell D - Toxic effects of drugs used in the ICU. *Crit Care Clin* 1991; 73: 555-81.
10. Vesey CJ, Cole PV - Blood cyanide and thiocyanate concentration produced by long-term therapy with sodium nitroprusside. *Br J Anaesth* 1985; 57: 148-55.
11. Vesey CJ, Cole PV, Simpson PJ - Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man. *Br J Anaesth* 1976; 48: 651-60.
12. Schulz V, Bonn R, Kindler J - Kinetics of elimination of thiocyanate in seven healthy subjects and in eight subjects with renal failure. *Klin Wochenschr* 1979; 57: 243-7.
13. Rieves RD - Importance of symptoms in recognizing nitroprusside toxicity. *South Med J* 1984; 77: 1035-7.