

Hipotensão Arterial Refratária no Perioperatório de Paciente Idosa em Uso Crônico de Antidepressivo Tricíclico. Relato de Caso *

Aldo José Peixoto, TSA ¹

Peixoto AJ - Hipotensão Arterial Refratária no Perioperatório de Paciente Idosa em Uso Crônico de Antidepressivo Tricíclico. Relato de Caso

UNITERMOS: ANESTESIA, Geriátrica; COMPLICAÇÕES: hipotensão arterial; DROGAS, Antidepressivos: tricíclicos

Peixoto AJ - Refractory Intraoperative Hypotension in Elderly Patient Under Chronic Tricyclic Antidepressant Drug Treatment. Case Report

KEY WORDS: ANESTHESIA, Geriatric; COMPLICATIONS: arterial hypotension; DRUGS, Antidepressants: tricyclic

Hipotensão pode ocorrer durante tratamento com antidepressivos tricíclicos¹. Os antidepressivos tricíclicos raramente provocam efeitos colaterais cardiovasculares quando utilizados em doses terapêuticas em pacientes jovens e os relatos de complicações nos pacientes cirúrgicos são extremamente raros²⁻³.

Existem recomendações conflitantes na literatura em relação ao tratamento de hipotensão durante terapia com antidepressivos tricíclicos. Sprung e col relataram um caso em que o único tratamento efetivo para hipotensão devida a antidepressivo tricíclico foi a utilização de uma potente amina simpaticomimética de ação direta (noradrenalina)⁴. A Associação Americana do Coração recomenda que a alcalinização sérica é o principal tratamento para pacientes com toxicidade por antidepressivos tricíclicos⁵. Sener e col, relataram um caso em que o tratamento efetivo da cardiotoxicidade por antidepressivo tricíclico foi o glucagon⁶.

Existem poucos casos relatados na literatura de hipotensão refratária no per-operatório em pacientes medicados com antidepressivos tricíclicos. Tendo em vista que cada vez mais anestesiemos pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos, julgamos procedente a publicação deste caso.

RELATO DO CASO

Uma mulher com 81 anos, branca, 1,77 m de altura, 90 kg de peso, foi internada com fratura de colo fêmur ocorrida seis

horas antes. A história pregressa era significativa apenas pela depressão em tratamento, e esplenectomia pós-trauma no passado. Medicamentos no momento da internação incluíam clomipramina, antidepressivo tricíclico (25 mg) cada 12 horas; levopromazina (25 mg) diária e biperideno (2 mg) cada 12 horas. No momento da avaliação pré-anestésica a paciente comunicava-se bem, porém, segundo um familiar apresentava, periodicamente, períodos de agitação com distúrbio de funções psíquicas. Ao exame físico apresentava-se com mucosas e pele descoradas, afebril, pressão arterial de 130/90mmHg, pulso de 80 batimentos por minuto, ausência de turgência jugular, tórax e coração normais, membro inferior direito com aumento de volume da coxa na região da fratura. O hematócrito era 21% e, segundo familiar, ela sempre fora anêmica, mas desconhecia a causa. O leucograma era normal. A glicemia era de 166 mg/dl e desconhecia ser diabética. A uréia e creatina eram normais. O ECG apresentava extrasístolia supraventricular isolada e discretas alterações da repolarização ventricular, com intervalos QT e QTc normais. A radiografia de tórax era, também, normal. Uma avaliação cardiológica pré-operatória nada constatou, além da anemia e disritmias cardíacas.

Tendo em vista o valor do hematócrito de 21% foram prescritas duas unidades de concentrados de hemácias no pré-operatório.

Durante a internação a paciente continuou recebendo as medicações para o tratamento da depressão e mais os analgésicos: cetoprofeno (100 mg) cada 8 horas e paracetamol com codeína (30 mg) cada 6 horas. Durante as 24 horas de internação prévias à cirurgia, apresentou alguns surtos de distúrbio de comportamento. Foi então programada osteossíntese de colo do fêmur para o dia seguinte.

Ao chegar ao bloco cirúrgico a paciente apresentava-se um pouco agitada e com PA=120/80 mmHg e FC = 82 bpm. Utilizamos rotineiramente anestesia espinal para estes procedimentos. Todavia, devido a pouca colaboração da paciente neste caso, resolvemos usar técnica combinada com anestesia geral e bloqueio subaracnóideo.

A paciente não tinha recebido nenhuma medicação pré-anestésica, mas havia recebido as suas doses habituais

* Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia do Hospital de Caridade de Erechim, RS

1. Chefe do Departamento de Anestesiologia do Hospital de Caridade de Erechim, RS

Apresentado em 02 de julho de 1999

Aceito para publicação em 21 de setembro de 1999

Correspondência para Dr. Aldo José Peixoto

Rua São Paulo, 256/101

99700-000 Erechim, RS

E-mail : peixoto@st.com.br

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

de clomipramina, levopromazina e biperideno. Foram então administrados, por via venosa, 2 mg de midazolam e 50 µg de fentanil, seguidos de propofol (100 mg) e atracúrio (35 mg) e passada uma máscara laríngea. A monitorização constou de ECG (derivação D_{II}), pressão não invasiva, oximetria de pulso, capnografia e análise de gases anestésicos. Foi feita ventilação controlada mecânica. A seguir a paciente foi posicionada em decúbito lateral esquerdo e realizada punção subaracnóidea entre L₃-L₄ com agulha 25G, injetando-se 15 mg de bupivacaína isobárica e 0,2 mg de morfina. Durante a realização do bloqueio a paciente apresentou hipotensão arterial (80/50 mmHg) e FC de 90 bpm antes mesmo da administração do anestésico local, que não respondeu a 10 mg de efedrina. Logo após a realização do bloqueio a paciente foi colocada em decúbito dorsal. Como não respondeu com mais 10 mg de efedrina, foram infundidos rapidamente 1000 ml de solução de Ringer com lactato, persistindo hipotensa (PA = 70/40 mmHg), apesar de *bolus* repetidos de 10 mg de efedrina e da infusão rápida de líquidos. Imaginando que a hipotensão reverteria com a diminuição do efeito depressor das drogas usadas na indução, mais as medidas de reposição volumétrica e suporte inotrópico, autorizamos o início da cirurgia.

Foi iniciada dopamina 5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ sem resposta pressora. Foram também administrados 500 mg de hidrocortisona para descartar uma possível insuficiência suprarrenal subclínica, sem qualquer resposta pressora. Cefazolina (2g) havia sido administrada antes da indução e, apesar de não ter ocorrido nenhuma manifestação de reação alérgica (eritema cutâneo, broncoespasmo, edema de glote) resolvemos fazer adrenalina. Iniciamos com 100 µg, sem qualquer resposta, e a seguir administramos mais 200 µg com uma resposta muito fugaz, elevando-se a PA sistólica para 140 mmHg. Após 30 minutos sem qualquer resposta à reposição de 1500 ml de Ringer com lactato e vários *bolus* de 10 mg de efedrina, totalizando 70 mg, a PA continuava 70/80 mmHg de sistólica por 40/45 mmHg de diastólica. A saturação se manteve em 97% e a P_{ET}CO₂ foi mantida entre 35 e 40 mmHg. A anestesia geral foi mantida inicialmente com N₂O e baixas concentrações de isoflurano. Não havendo respostas a todas estas condutas, acrescentamos dobutamina 2 µg.kg⁻¹.min⁻¹.

A cirurgia durou 120 minutos, havendo perda estimada em torno de 500 ml de sangue, que foram repostos com duas unidades de concentrados de hemácias. No final da cirurgia haviam sido infundidos 4000 ml de Ringer com lactato, 100 mg de efedrina, 1 mg de adrenalina, dopamina contínua na dose de 5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e dobutamina na dose de 2 a 5 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Ao terminar a cirurgia a paciente foi encaminhada para a Unidade de Terapia Intensiva onde chegou hipotensa (PA = 80/50 mmHg), FC de 90 bpm e oximetria de pulso de 87% com 5 L.min⁻¹ de oxigênio por cateter nasal, mostrando que a melhor conduta teria sido substituir a máscara laríngea por um tubo traqueal para o suporte ventilatório, enquanto persistisse a instabilidade hemodinâmica. Apresentava bloqueio sensitivo a nível de T11. Foi então sedada com midazolam e submetida a intubação traqueal (IOT) e colocada em prótese respiratória, necessitando FIO₂ acima de 0.4 para manter

a SpO₂ acima de 90%. A paciente continuava com PA sistólica entre 70 a 80 de mmHg. Foram realizados ECG, gasometria arterial e dosagem de eletrólitos assim que chegou à UTI. O ECG mostrou-se inalterado em relação ao do pré-operatório, com QT e QTc normais. A gasometria mostrou acidose mista com importante componente respiratório: pH 7,15, PaCO₂ 54, PaO₂ 85; HCO₃ 18. Eletrólitos: sódio 143 mEq/L⁻¹; potássio 3,9 mEq/L⁻¹; cálcio 9,70 mg.dl⁻¹. A infusão de dopamina tinha sido aumentada para 8 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e a dobutamina para 7 µg.kg⁻¹.min⁻¹ sem alterar a resposta pressora. Foram, então, administrados 50 mEq de bicarbonato de sódio em *bolus* e infundidos mais 100 mEq durante duas horas. Imediatamente a PA sistólica aumentou para 110 mmHg e, a seguir, iniciou-se o desmame progressivo das drogas inotrópicas. A paciente que estava sem diurese até este momento, começou a manter um débito urinário de 1 ml.kg⁻¹.h⁻¹.

A paciente evoluiu com melhora progressiva do quadro hemodinâmico, sendo que 12 horas após apresentava PA de 144/80 e FC de 95 bpm, com diurese média de 100 ml.h⁻¹, tendo sido já suspensa a dobutamina e diminuída a infusão de dopamina para menos de 5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e estava em fase de desmame do respirador. O hematócrito era 24,8%, sendo então prescrito uma unidade de concentrado de hemácias. A gasometria arterial, a glicemia, a creatinina e os eletrólitos estavam normais. Cerca de 18 horas após a internação na UTI estava extubada e sem suporte inotrópico. Recebeu alta no quinto dia de pós-operatório em boas condições.

DISCUSSÃO

A anestesia freqüentemente envolve a administração de várias drogas de diferentes categorias. Portanto, há um potencial para interações de drogas no perioperatório, tendo em vista as diferentes drogas usadas para anestesia, mais as drogas eventualmente usadas aguda ou cronicamente para doenças pre-existentes, constituindo-se em risco para os pacientes⁷. As interações mais comuns envolvem a farmacocinética de alguma droga, causada por indução ou inibição do sistema enzimático do citocromo P450 por outra droga⁷⁻⁸. Classicamente, inibição é produzida por cimetidina, eritromicina, antifúngicos imidazólicos, alopurinol, cloranfenicol, dissulfiram, dextropropoxifeno; indução pode ocorrer por rifampicina, carbamazepina, fenitoína, barbituratos, etanol, haloperidol. Muitas drogas, por serem metabolizadas no fígado pelo mesmo sistema enzimático, poderiam provocar aumento das concentrações plasmáticas de outras⁹⁻¹⁰. Outro risco é o aumento do nível de droga livre no plasma. Isto pode ocorrer quando se administram drogas como midazolam, lidocaína, fentanil, fenotiazina, que ao se ligarem às proteínas plasmáticas, fazem com que aumentem os níveis de antidepressivo livre no plasma⁹. Nestes riscos estão todos os diferentes grupos de antidepressivos: inibidores de monoaminooxidase (IMAO); antidepressivos tri e tetracíclicos; inibidores da recaptação seletiva da serotonina⁷⁻¹⁰. Apesar de controverso, a maioria dos anestesiológicos permite a manutenção dos antidepressivos tricíclicos no perio-

peratório e vários estudos não tem encontrado razões suficientes para sugerir a suspensão de drogas antidepressivas no pré-operatório³⁻¹¹⁻¹². Kroenke e col³ enviaram um questionário para 150 diretores de programas de anestesiologia nos Estados Unidos da América, sendo que dos que responderam, 91% não suspendiam os antidepressivos tricíclicos e 50% não suspendiam os IMAO. Em relação ao IMAO, a sua suspensão é devida a labilidade da pressão arterial e o risco de interações graves com narcóticos, principalmente a meperidina. Pelo fato de que os IMAO são tipicamente reservados para tratar pacientes com depressão grave que não respondem ou não toleram outras drogas antidepressivas e podem descompensar pela retirada da droga, a tendência atual é mantê-los no perioperatório³⁻¹¹⁻¹³.

Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam a recaptção de noradrenalina e serotonina em terminais pré-sinápticos catecolaminérgicos e, portanto, expõem os receptores adrenérgicos a altos níveis de noradrenalina. Assim, pode ocorrer uma dessensibilização dos receptores, bem como diminuição da densidade dos receptores adrenérgicos, principalmente nos pacientes em uso crônico de antidepressivos tricíclicos⁴. A imipramina está contra-indicada em pacientes deprimidos idosos e cardíacos, pois apresenta efeito taquicardizante (atropínico), disritmogênico e hipotensor, impedindo a ação pressora de adrenérgicos alfa¹⁴. Estas trocas fisiológicas podem diminuir a resposta às catecolaminas, o que, provavelmente, ocorreu com a nossa paciente.

Os antidepressivos tricíclicos afetam o miocárdio devido a uma combinação de atividade anticolinérgica, inibição da recaptção de aminas e efeitos depressores diretos¹⁵. Vários distúrbios eletrocardiográficos podem ser observados: taquicardia sinusal, prolongamento dos intervalos PR, QRS e QT, alterações na repolarização ventricular, bloqueios atrio-ventriculares ou de ramo, e diversas disritmias, principalmente as de origem ventricular. Outras manifestações cardiovasculares incluem hipotensão postural, diminuição da contratilidade miocárdica, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e morte súbita⁵⁻¹⁶. Estas alterações ocorrem em menos de 5% dos pacientes com doses terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos⁵⁻¹⁵. Os sinais de alerta de alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas são idênticas tanto em casos de intoxicação, como em doses terapêuticas de antidepressivos tricíclicos⁵⁻¹⁶.

A clorpromazina tem efeitos diretos na musculatura lisa vascular e produz vasodilatação por efeito bloqueador α_1 adrenérgico e também por ação antagonista do cálcio¹⁷. A paciente em questão usava levopromazina, que eventualmente poderia causar hipotensão, mas que dificilmente seria resistente à vigorosa reposição volêmica e ao suporte inotrópico a que foi submetida.

A paciente era uma usuária crônica de antidepressivo tricíclico e apresentou hipotensão per-operatória grave sustentada no pós-operatório.

No diagnóstico diferencial de hipotensão perioperatória consideramos vários mecanismos. Uma resposta insuficiente de esteróides endógenos ao estresse foi excluído devido a quantidade de hidrocortisona administrada durante a cirur-

gia. Apesar de não termos monitorizado a paciente invasivamente com pressão capilar pulmonar, e nem ter feito ecocardiografia, não havia, clinicamente, sinais de insuficiência ventricular esquerda ou direita. Isquemia miocárdica grave e infarto do miocárdio eram pouco prováveis devido a eletrocardiografia inalterada e pela evolução da paciente. Hipovolemia era improvável porque estava adequadamente hidratada e não apresentava nenhum indicio clínico pré-operatório de depleção de volume, além do que, não houve resposta pressora, apesar do grande volume de líquidos infundidos. Hipotensão sustentada por bloqueio simpático devido a raquianestesia também é uma possibilidade. No entanto, o anestésico local usado foi bupivacaína isobárica na dose de 15 mg, injetado entre L₃-L₄ em decúbito lateral esquerdo e ao final da cirurgia (120 minutos) o nível sensitivo do bloqueio era T11. Além disso a pressão arterial não respondeu a doses repetidas de efedrina e outras aminas vasopressoras. Reação alérgica também é pouco provável porque a paciente não apresentou eritema cutâneo, edema de glote, broncoespasmo e, apesar de uma reação alérgica raramente se apresentar exclusivamente com hipotensão, o caso em questão não respondeu ao uso de adrenalina e reposição volêmica vigorosa.

Sprung e col⁴, citando os estudos de Svedemyr, sugerem que os antidepressivos tricíclicos antagonizam os efeitos de aminas simpaticomiméticas de ação indireta, concluindo que apenas as aminas simpaticomiméticas de ação direta são efetivas para tratar hipotensão induzida por antidepressivos tricíclicos. A paciente em questão não respondeu ao uso de efedrina, adrenalina, dopamina e dobutamina. Não sabemos se a mesma responderia a fenilefrina ou noradrenalina, porque naquele momento não dispúnhamos destas drogas em nosso arsenal terapêutico.

Outro tratamento para cardiotoxicidade produzida por antidepressivos tricíclicos é a administração de glucagon (10 mg) em *bolus*, seguidos pela infusão de 10 mg durante 6 horas. O glucagon aumenta a síntese de AMP cíclico e reduz o efluxo celular de cálcio⁵⁻⁶.

As recomendações da Associação Americana do Coração para o manuseio de hipotensão devido a antidepressivos tricíclicos estão resumidas no Quadro I⁵.

Quadro I - Recomendações da Associação Americana do Coração. Manejo da Hipotensão devida a Antidepressivos Tricíclicos

* Administrar um litro de solução fisiológica e caso não responda, alcalinizar para atingir um pH de 7,5

* Caso persista a hipotensão, iniciar infusão de dopamina e noradrenalina

* Protocolo de Alcalinização

1. Aumentar o pH para 7,45 - 7,55 com 1 mEq.kg⁻¹ de bicarbonato de sódio em bolus durante 1 - 2 minutos
2. Obter gasometria arterial para confirmar a elevação
3. Infundir solução de bicarbonato de sódio (50 - 100 mEq⁻¹) em solução fisiológica 150 - 200 ml.h⁻¹ até que haja estabilidade hemodinâmica do paciente, o QRS fique inferior a 100 ms, ou cessem as disritmias
4. Manter o pH em 7,45 - 7,55 através do pH medidos freqüentemente no sangue arterial ou venoso

A paciente só readquiriu estabilidade hemodinâmica quando foi alcalinizada ao chegar à UTI, momento em que uma gasometria arterial constatou acidose mista. A alcalinização diminuiu a quantidade de droga não ligada a proteína plasmática e, conseqüentemente, diminuiu a concentração de droga livre para ação direta⁵.

Entendemos que os agentes e técnicas utilizados para a indução e a manutenção da anestesia causaram hipotensão, assim como entendemos que ela poderia ser revertida com as medidas tomadas no perioperatório. No entanto, a reversão só ocorreu após a alcalinização.

Concluimos que as aminas simpaticomiméticas (efedrina, dopamina, dobutamina, adrenalina) podem não ser efetivas para tratar hipotensão em pacientes medicados com antidepressivos tricíclicos. No caso apresentado, somente a alcalinização reverteu a hipotensão refratária, demonstrando a importância da alcalinização sérica com bicarbonato no manuseio destes pacientes.

REFERÊNCIAS

01. Stoelting RK, Dierdorf SF, McCammon RL - Anesthesia and Co-existing Disease. New York, Churchill Livingstone, 1988; 717-728.
02. Stoelting RK - Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1987;347-364.
03. Kroenke K, Gooby-Toedt D, Jackson JL - Chronic medications in the perioperative period. Southern Med J, 1998;91:358-364.
04. Sprung J, Schoenwald PK, Levy P et al - Treating intraoperative hypotension in a patient on long-term tricyclic antidepressants. A case of aborted aortic surgery. Anesthesiology, 1997;86: 990-992.
05. Rosenthal JA, Sprung J, Schoenwald P - American Heart Association recommendations for treating tricyclic antidepressants induced hypotension. Anesthesiology, 1997;87:1259-1260.
06. Sener EK, Gabe S, Henry JA - Response to glucagon in imipramine overdose. Clin Toxicol, 1995;33:51-53.
07. Bovill JG - Adverse drug interactions in anesthesia. J Clin Anesth, 1997;9/6 Suppl.(3S-13S).
08. Baumann P - Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet, 1996; 31:444-469.
09. Jahr JS, Pisto JD, Gitlin MC et al - The serotonin syndrome in a patient receiving sertraline after an ankle block. Anesth Analg, 1994;79:189-191.
10. Insler SR, Kraenzler EJ, Licina MG et al - Cardiac surgery in a patient taking monoamine oxidase inhibitors: An adverse fentanyl reaction. Anesth Analg, 1994;78:593-597.
11. O'Hara JF, Maurer WG, Smith MP - Sufentanil-isoflurane-nitrous oxide anesthesia for a patient treated with monoamine oxidase inhibitor and tricyclic antidepressant. J Clin Anesth, 1995;7: 148-150.
12. Hansen D, Syben R, Breckwoldt J et al - Perioperative cardiovascular reactions and noradrenaline plasma levels in patients on chronic antidepressant treatment. Anaesthesist, 1993;42: 376-382.
13. Abdi S, Fisman SM, Messner E - Acute exacerbation of depression after discontinuation of monoamine oxidase inhibitor prior to cardiac surgery. Anesth Analg, 1996;83:656-657.
14. Baldessarini RJ - Fármacos e o Tratamento dos Distúrbios Psiquiátricos, em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - Goldman & Gilman, As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 9ª Ed, México, Interamericana, 1996;314-331.
15. Fraser A - Antidepressants. J Clin Psychiatry, 1997;58(suppl 6): 9-25.
16. Marshall JB, Forker AD - Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs: Therapeutic usage, overdose, and management of complications. Am Heart J, 1982;103:401-414.
17. Sakihara C, Nishimura J, Kobayashi S et al - Direct inhibitory effect of chlorpromazine on smooth muscle of the porcine pulmonary artery. Anesthesiology, 1996;85: 616-625.