

Estudo das Alterações Eletrocardiográficas com o Uso de Antidepressivos Tricíclicos em Pacientes com Dor Crônica*

A Study on Electrocardiographic Changes Secondary to the Use of Tricyclic Antidepressants in Patients with Chronic Pain

Ricardo Joaquim da Cunha Jr.¹, Louis Barrucand², Nubia Verçosa³

RESUMO

Cunha Jr RJ, Barrucand L, Verçosa N — Estudo das Alterações Eletrocardiográficas com o Uso de Antidepressivos Tricíclicos em Pacientes com Dor Crônica.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os antidepressivos tricíclicos (ADT) são amplamente utilizados como analgésicos para lombalgias crônicas e dores neuropáticas. O objetivo deste estudo foi avaliar as alterações eletrocardiográficas dos pacientes com dor crônica em uso de amitriptilina ou imipramina.

MÉTODO: Foram estudados 40 pacientes com idade entre 26 e 81 anos ($57,27 \pm 13,65$ anos), de ambos os gêneros (feminino 19, masculino 21), com síndromes neuropáticas (lombociatalgias, síndromes pós-laminectomia, neurites pós-herpética, entre outras); 60% com doenças cardiovasculares; 30% tinham ECG alterado (BRD, BRE, BAV 1º grau, HBAE ou extra-sístoles). Foram realizados e analisados três ECGs: antes do início dos ADT, 30 e 60 dias após o início do tratamento, avaliando os parâmetros PR, QRS, QT, QTc, DQT, DQTc e FC. Trinta e dois pacientes fizeram uso de amitriptilina e oito de imipramina. A dose média ao final do estudo foi de 54,29 mg de amitriptilina e de 46,87 mg de imipramina.

RESULTADOS: A análise das variáveis eletrocardiográficas após o uso dos ADT apresentou a amitriptilina com aumento na frequência cardíaca transitoriamente no gênero feminino ($p = 0,049$) e a duração do QRS nos pacientes com idade igual ou maior que 60 anos e nos cardiopatas na segunda avaliação ($p = 0,01$). Nos pacientes que receberam amitriptilina, doses de 75 mg, o intervalo QTc

foi maior quando comparado com doses de 25 mg ($p = 0,0044$). O aumento desses parâmetros evidenciou o efeito da amitriptilina sobre a condução cardíaca; no entanto, não houve comprometimento clínico, pois os valores permaneceram dentro dos limites de normalidade (QRS < 110ms e QTc < 470ms).

CONCLUSÕES: O uso clínico dos ADT em dores crônicas mostrou-se seguro e eficaz, não apresentando distúrbio da condução cardíaca com repercussão clínica.

Unitermos: DOR, Crônica: neuropática; DROGAS, Antidepressivos tricíclicos; EXAMES COMPLEMENTARES: eletrocardiograma.

SUMMARY

Cunha Jr RJ, Barrucand L, Verçosa N — A Study on Electrocardiographic Changes Secondary to the Use of Tricyclic Antidepressants in Patients with Chronic Pain.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Tricyclic antidepressants (TCAs) are widely used as analgesics in chronic lumbar pain and neuropathic pain. The objective of this study was to evaluate the electrocardiographic changes in patients with chronic pain treated with amitriptyline or imipramine.

METHODS: Forty patients, ages 26 to 81 years (57.27 ± 13.65 years) of both genders (female 19, male 21), with neuropathic syndromes (lumbosciatalgia, postlaminectomy syndromes, and postherpetic neuritis, among others) participated in this study; 60% had cardiovascular diseases; 30% had changes in the ECG (RBBB, LBBB, first-degree AVB, LAHB, or PVCs). Three ECGs were done in each patient: one ECG was done before beginning treatment, and 30 and 60 days after beginning treatment evaluating PR, QRS, QT, QTc, DQT, DQTc, and HR. Thirty-two patients were on amitriptyline and eight on imipramine. The mean dose at the end of the study was 54.29 mg of amitriptyline and 46.87 mg of imipramine.

RESULTS: Analysis of electrocardiographic parameters after the use of TCAs showed that amitriptyline caused a transitory increase in heart rate in females ($p = 0.049$), and the duration of the QRS in patients 60 years or older and patients with cardiopathies ($p = 0.01$). In patients who received 75 mg of amitriptyline, the QTc interval was greater when compared to that of patients who received 25 mg of the drug ($p = 0.0044$). The increase in those parameters demonstrated the effects of amitriptyline on cardiac conduction; however, clinical compromise was not seen, since they remained within normal limits (QRS < 110 msec and QTc < 470 msec).

CONCLUSIONS: The chronic use of TCAs proved to be safe and effective, and it did not show changes in cardiac conduction with clinical repercussion.

Key Words: COMPLEMENTARY EXAMS: electrocardiogram; DRUGS: tricyclic antidepressants; PAIN, chronic: neuropathic.

*Recebido do (Received from) Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Geral — Setor Anestesiologia — do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FM/UFRJ), RJ

1. Mestre em Medicina do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Geral — Setor Anestesiologia — FM/UFRJ; Anestesiologista e Coordenador do Programa de Tratamento da Dor e Cuidados Paliativos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF)

2. Professor Titular de Patologia do Departamento de Anatomia Patológica da FM/UFRJ

3. Professora-Associada, Mestre e Doutora em Medicina do Departamento de Cirurgia da FM/UFRJ; Coordenadora da Graduação e Pós-Graduação em Anestesiologia da FM/UFRJ; Responsável pelo Ambulatório de Avaliação Pré-Anestésica do HUCFF/FM/UFRJ; Certificado de Área de Atuação em Dor SBA-AMB

Apresentado (Submitted) em 24 de julho de 2007

Aceito (Accepted) para publicação em 12 de setembro de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dr. Ricardo Joaquim da Cunha Jr.
Rua Dr. Satamini, 183/803 — Tijuca
20270-233 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: rjunior@hucff.ufrj.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2009

INTRODUÇÃO

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) são utilizados mundialmente nos pacientes psiquiátricos e no tratamento de síndromes dolorosas crônicas. No Reino Unido no período de 1991 a 1996 houve um aumento de 40% na sua prescrição. Nos EUA, dados de 2000 e 2001 mostraram que são mais prescritos do que os serotoninérgicos¹. As indicações são no tratamento das dores neuropáticas², fibromialgia, cólon irritável, cefaléias tipo migrânea (profilaxia) e cervicogênica, e nas dores miofasciais crônicas. Essas síndromes são comuns em pacientes nas clínicas de dor, sendo de difícil tratamento mesmo em centros avançados, necessitando, com frequência, de abordagem farmacológica e não-farmacológica pela equipe multiprofissional.

Seus principais efeitos colaterais são: boca seca, constipação, sonolência, aumento ponderal, confusão mental, retenção urinária, hipotensão postural e arritmias cardíacas. Alguns autores recomendam que os ADT sejam evitados em idosos e cardiopatas³ com base em estudos durante o tratamento psiquiátrico, no qual as doses são maiores do que aquelas usadas em síndromes dolorosas (25 a 100 mg).

Sabe-se que no Brasil⁴ e no mundo⁵ a incidência de dor neuropática aumenta com a idade, assim como as doenças cardiovasculares. Tem-se, portanto, de um lado um fármaco que se mostra com boa resposta analgésica em dor neuropática, e de outro, uma preocupação na sua utilização por conta de possíveis efeitos deletérios cardiovasculares. Contudo, não existem na literatura dados que comprovem a incidência desses efeitos nas doses utilizadas para o alívio da dor.

O estudo teve como objetivo avaliar o uso dos ADT nas síndromes dolorosas crônicas e as suas repercussões eletrocardiográficas.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram incluídos no estudo 40 pacientes do Programa de Tratamento de Dor e Cuidados Paliativos (PTDCP), com idade igual ou superior a 18 anos e com dor neuropática. Os critérios de exclusão foram: pacientes em uso de antiarrítmicos da classe Ia (efeito pró-arrítmico); com síndromes consumptivas, hepatopatias, cardiopatias instáveis, distúrbios do humor maior (depressão maior, distúrbio bipolar) e redução da cognição. Cinquenta e dois pacientes foram arrolados para o estudo, porém 12 foram excluídos pelos seguintes motivos: quatro tiveram suas doses reduzidas em decorrência de efeito colateral não-cardiovascular (sonolência); um apresentou palpitação persistente, sendo suspenso o tricíclico; quatro não compareceram às reconsultas e três iniciaram o ADT antes de realizar o ECG prévio. Quanto ao gênero, 21 eram

masculinos e 19 femininos. Participaram da pesquisa os pacientes em uso de amitriptilina ou imipramina com dose igual ou maior que 25 mg por dia, objetivando o alívio da dor neuropática. Foram realizados e analisados três eletrocardiogramas (ECG): antes do início da administração de ADT e com 30 e 60 dias, durante a utilização do fármaco. O ECG padrão de 12 derivações com velocidade de 25 mm.s⁻¹ era feito com o paciente em repouso. Foram mensurados e analisados os seguintes parâmetros: FC (frequência cardíaca), intervalos PR, QRS, QT e QT corrigido, dispersão do QT e dispersão do QT corrigida. Na mensuração do intervalo PR, medido do início da onda P ao início do QRS, foi considerado o maior valor entre as derivações bipolares do plano frontal (D₁, D₂, D₃) sendo o limite da normalidade de 0,21s⁶. A duração do QRS foi considerada normal até 0,10s. Quanto ao intervalo QT, o valor normal estabelecido foi de até 0,46s, medido em V₂ ou V₃, pelo método de Lepeschkin⁷. Para dispersão do QT (normal até 60ms) foi calculada a diferença do maior e menor QT nas 12 derivações. Para o cálculo do QTc (intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca média) foi utilizada a fórmula de Bazett ($QTc = QT/RRs^{1/2}$)⁸. Foi mensurada também a dispersão do QTc ($DQTc = QTc_{máx} - QTc_{mín}$).

Na análise estatística, os valores das amostras obtidos para cada parâmetro foram avaliados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, que não rejeitou a hipótese de normalidade. A média, o desvio-padrão e o erro-padrão foram calculados. A Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada na comparação dos dados ao longo do tempo (pré, 30 e 60 dias de tratamento). O teste *t* de Student pareado foi utilizado para avaliar a progressão das doses dos fármacos ao longo do uso. Em todos esses testes estatísticos foi estabelecida uma significância de 5%. Foi adotado o programa estatístico SPSS, versão 13.0.

RESULTADOS

As características dos 40 pacientes quanto a sexo, idade, utilização da imipramina ou amitriptilina, doenças preexistentes e padrão dos ECG prévios são mostrados na Tabela I. A dose média de amitriptilina foi de 54,3 mg e de imipramina, 46,8 mg. As síndromes dolorosas desses pacientes eram principalmente: hérnia discal (17,5%), neurite pós-traumática (17,5%), lombociatalgia (10%), neurite pós-herpética e pós-hanseníase (7,5% cada), síndrome pós-laminectomia, dor central e neuroma pós-operatório (5,0% cada).

Os valores da frequência cardíaca, dos intervalos PR, QRS, QT, QTc, do DQT e DQTc dos 40 pacientes ao longo das oito semanas de uso de ADT foram submetidos a testes estatísticos e os resultados mostraram diferença significativa na variação apenas da FC e da duração do complexo QRS (Tabela II).

Quando comparadas com as doses dos ADT, houve diferença estatística significativa no QTc com uso de amitriptilina (teste *t* de Student — Tabela III). Por causa do número redu-

Tabela I — Características dos Pacientes

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	21	52,5
Feminino	19	47,5
Idade		
< 60 anos	24	60
≥ 60 anos	16	40
Doenças preexistentes		
Nenhuma	10	25
Hipertensão arterial sistêmica	23	57,5
DM não-insulino-dependente	4	10
DM insulino-dependente	3	7,5
Cardiopatia isquêmica	2	5,0
Outras	4	10
ECG prévio normal	28	70
ECG prévio alterado	12	30
Hipertrofia ventricular esquerda	3	7,5
Bloqueio de ramo esquerdo	3	7,5
Bloqueio de ramo direito	3	7,5
Bloqueio atrioventricular 1ª GRAU	1	2,5
Hemibloqueio anterior esquerdo	1	2,5
Extra-sístoles	1	2,5
TOTAL	40	100

DM = diabetes melito; ECG = eletrocardiograma;

zido de pacientes em uso de imipramina, não foi possível confirmar esse dado. A análise estratificada foi realizada com as variáveis: gênero, idade, cardiopatia de base, ECG prévio e tipo de ADT empregado (Tabelas IV, V e VI).

DISCUSSÃO

A Clínica da Dor do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro foi organizada em 1983, tendo em seu quadro uma equipe multiprofissional composta de anesthesiologistas, psiquiatras, clínicos, fisioterapeutas e assistente social. O atendimento inclui pacientes oncológicos em cuidados paliativos e aqueles com dores crônicas não-oncológicas. No tratamento farmacológico, os ADT são prescritos para cerca de 40% dos pacientes com dores crônicas em acompanhamento no Programa, justificando-se, assim, a importância do presente trabalho.

Os ADT são utilizados há mais de 40 anos para tratamento da depressão e há 20 anos para analgesia da dor neuropática, a partir dos trabalhos de Watson⁹, Max¹⁰ e Leijon¹¹. Com a introdução do seu uso mais frequente, na década de 1960, casos de superdose quase sempre tinham como causa morte o bloqueio cardíaco ou arritmia.

No que concerne aos efeitos cardíacos, esses fármacos interferem na condução, o que se constata por meio da eletrocardiografia e eletrofisiologia, frequentemente com aumento dos intervalos PR, QRS e QTc. Tais aumentos, contudo, raramente são sintomáticos em pacientes não-cardiopatas¹². Mais recentemente, tem-se especulado que o uso em doses baixas não implicaria riscos adicionais, mesmo em idosos e cardiopatas¹³. Os resultados dessa pesquisa corroboram os da literatura. Vale ressaltar, porém, que as doses para tratamento psiquiátrico são maiores que as utilizadas para analgesia^{14,15}, podendo comprometer clinicamente os pacientes cardiopatas¹⁶ e idosos¹⁷. Uma das raras publica-

Tabela II — Efeitos dos Antidepressivos Tricíclicos *versus* Tempo

Variáveis	Amitriptilina + Imipramina (n = 40)			p
	M ₀	M ₁	M ₂	
FC (bpm)	72,76 ± 13,21	76,79 ± 15,48	76,48 ± 14,52	< 0,05
PR (ms)	150,15 ± 27,04	155 ± 26,27	151,90 ± 31,17	NS
QRS (ms)	82,30 ± 10,61	85,60 ± 10,30	87,77 ± 9,49	< 0,05
QT (ms)	377,78 ± 28,82	371,05 ± 34,82	370,33 ± 28,98	NS
QTc (ms)	412,71 ± 27,06	414,80 ± 21,80	413,50 ± 26,53	NS
DQT (ms)	34,70 ± 14,05	36,10 ± 14,02	35,23 ± 14,80	NS
DQTc (ms)	37,74 ± 14,75	40,77 ± 16,11	39,30 ± 16,18	NS

Teste de ANOVA.

M₀ = ECG antes da medicação; M₁ = ECG 30 dias após início do ADT; M₂ = ECG 60 dias após ADT.

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS COM O USO DE ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA

Tabela III — Efeitos dos Antidepressivos Tricíclicos nas Diversas Doses

Dose	Amitriptilina			p	Imipramina			p
	25 mg (n = 15)	50 mg (n = 59)	75 mg (n = 22)		25 mg (n = 12)	50 mg (n = 11)	75 mg (n = 1)	
FC	68	75	71,5	NS	70,2	83		NS
PR	161,6	146	146,3	NS	178,8	154	-	NS
QRS	82	84	82	NS	80	80	-	NS
QT	360	380	400	NS	380	360	-	NS
QTc	397,8	412,2	428,1	0,0044	417,4	407,3	-	NS
DQT	26	36	40	NS	28	40	-	NS
DQTc	34,9	37,5	39,9	NS	31,3	46,5	-	NS

Teste t de Student.

p < 0,05 = significativo; NS = não-significativo.

Tabela IV — Efeitos dos Antidepressivos Tricíclicos sobre a Duração Média do QRS versus Idade

Variável	Idade < 60 anos (n = 24)			Idade ≥ 60 anos (n = 16)		
	Δ média	p	IC 95%	Δ média	p	IC 95%
M ₁ - M ₀	1,75	0,30 (NS)	-1,69; 5,19	5,62	0,09 (NS)	-1,17; 12,42
M ₂ - M ₀	3,70	0,07 (NS)	-0,45; 7,86	8,12	0,01	1,79; 14,45
M ₂ - M ₁	1,95	0,25 (NS)	-1,47; 5,39	2,50	0,18 (NS)	-1,37; 6,37

Teste de ANOVA; NS = não significativo.

Δ média = diferença da média; M₀ = momento antes do ADT; M₁ = 30 dias do início do ADT; M₂ = 60 dias do início do ADT; IC = intervalo de confiança.

Tabela V — Efeitos dos Antidepressivos Tricíclicos sobre a Duração Média do QRS versus Cardiopatia

Variável	Ausência de cardiopatia (n = 16)			Presença de cardiopatia (n = 24)		
	Δ média	p	IC 95%	Δ média	p	IC 95%
M ₁ - M ₀	4,00	0,08(NS)	-0,57; 8,57	2,83	0,23 (NS)	-1,98; 7,65
M ₂ - M ₀	4,56	0,07(NS)	-0,47; 9,59	6,08	0,01	1,12; 11,04
M ₂ - M ₁	0,56	0,66(NS)	-2,14; 3,27	3,25	0,09(NS)	-0,54; 7,04

Teste de ANOVA; NS = não significativo.

Δ média = diferença da média; M₀ = momento antes do ADT; M₁ = 30 dias do início do ADT; M₂ = 60 dias do início do ADT; IC = intervalo de confiança.

Tabela VI — Efeitos dos Antidepressivos Tricíclicos sobre a Duração Média do QRS versus ECG inicial

Variável	ECG prévio normal (n = 28)			ECG prévio alterado (n = 12)		
	Δ média	p	IC 95%	Δ média	p	IC 95%
M ₁ - M ₀	4,00	0,02	0,55; 7,44	1,66	0,67 (NS)	-6,77; 10,11
M ₂ - M ₀	4,28	0,02	0,51; 8,09	8,25	0,01	0,01; 16,48
M ₂ - M ₁	0,28	0,82 (NS)	-2,40; 2,97	6,58	0,01	1,57; 11,59

Teste de ANOVA; NS = não significativo.

Δ média = diferença da média; M₀ = momento antes do ADT; M₁ = 30 dias do início do ADT; M₂ = 60 dias do início do ADT; IC = intervalo de confiança.

ções quanto à segurança em baixas doses, refere-se à metanálise com seis estudos comparando os ADT em baixas doses (< 100 mg), com doses-padrão para depressão (> 100 mg), mostrando menor incidência de efeitos colaterais nas doses baixas ¹.

Neste estudo prospectivo longitudinal, os antidepressivos foram utilizados em doses analgésicas máximas de 75 mg por dia, em uma amostra representativa da população-fonte no que diz respeito a distribuição por gênero, quadro clínico doloroso e dose média de ADT empregada.

A interferência na frequência cardíaca, com discreto aumento dos valores, foi observada após 30 dias de uso dos fármacos (M_1), mas com significância estatística (Tabela II). O aumento da frequência cardíaca surge com o início da terapêutica, tendendo a adaptação em torno de quatro semanas. Essa variação ocorreu apenas com o gênero feminino. Ao final do acompanhamento (M_2) houve um retorno aos valores basais ($p = 0,01$). Esse efeito transitório não teve importância clínica, sendo, porém, relatado na literatura ¹⁸.

A duração do complexo QRS evidenciou discreto aumento em M_1 , com pequena significância estatística ($p = 0,049$ e IC = 0,014-6,58). Em M_2 , porém, os valores se elevaram um pouco mais em relação ao basal (M_0), com p-valor de 0,003 (IC 2,02-8,90), sem repercussão clínica (Tabela II). Essa pequena variação do QRS foi observada em idosos e cardiopatas (Tabelas IV e V). Nenhum paciente registrou QRS maior ou igual a 120 ms ao final do acompanhamento, valor que indicaria maior tendência à arritmia, registrada na literatura ¹⁹. Neste trabalho, não foi evidenciada nenhuma arritmia no eletrocardiograma.

No que diz respeito ao ECG prévio, ocorreu variação no QRS tanto nos pacientes com ECG iniciais alterados quanto nos normais (Tabela VI). Nesta pesquisa os pacientes com distúrbio de condução prévia não apresentaram maior variação do QRS diferindo da literatura consultada, quando os ADT são usados em doses antidepressivas ²⁰.

Ficou constatado que a variação do QRS ocorreu no momento em que era utilizada a dose mais elevada. Isso corrobora a idéia de que a influência desse grupo de fármacos na eletrofisiologia cardíaca é sobretudo dose-dependente. Na avaliação dos efeitos dos ADT nas diversas doses utilizadas foi comprovado, neste trabalho, aumento significativo do QTc durante o uso da amitriptilina na dose de 75 mg ($p = 0,004$). Quanto ao uso da imipramina, foi observada redução do QTc com a dose de 50 mg, porém sem importância estatística significativa.

O aumento do QT pode levar à arritmia ventricular grave conforme citação de Antzelevitch ²¹. A dispersão do QT (DQT) reflete as diferenças regionais do tempo de despolarização ventricular. Quando a heterogeneidade intrínseca do miocárdio ventricular é ampliada, ela se reflete em um maior DQT. Nos pacientes estudados a dispersão do QT não aumentou de forma significativa durante o tratamento (Tabela III). Nesta pesquisa, não foi detectada nenhuma disritmia apesar de haver relatos na literatura comprovando a presen-

ça de complicações cardiovasculares, inclusive bloqueios cardíacos, com doses antidepressivas de ADT ^{22,23}.

Quando havia uma diferença em relação à dose utilizada, pode-se constatar que houve influência sobre o QTc em vigência apenas de amitriptilina (Tabela III). Contudo, o número reduzido de pacientes em uso de imipramina (oito pacientes) não permitiu concluir que esse fármaco não interfira nesse intervalo. Idosos e mulheres são mais propensos ao aumento do intervalo QT induzido pelos ADT ²⁴, o que não foi demonstrado nas doses aqui empregadas.

O estudo concluiu que os antidepressivos tricíclicos mostraram atuação no sistema de condução, porém sem comprometimento clínico nos pacientes cardiopatas e idosos, porque as doses utilizadas para analgesia das dores neuropáticas foram menores que 100 mg.

A Study on Electrocardiographic Changes Secondary to the Use of Tricyclic Antidepressants in Patients with Chronic Pain

Ricardo Joaquim da Cunha Jr., M.D.; Louis Barrucand, M.D.; Nubia Verçosa, M.D.

INTRODUCTION

Tricyclic antidepressants (TACs) are used worldwide in psychiatric patients and in the treatment of chronic pain syndromes. In the United Kingdom, a 40% increase in the prescription of those drugs was seen from 1991 to 1996. In the USA, data from 2000 and 2001 demonstrated that those drugs are prescribed more often than serotonergic drugs ¹. They are indicated in the treatment of neuropathic pain ², fibromyalgia, irritable bowel syndrome, migraines (prophylaxis) and headaches of cervical origin, and in chronic myofascial pain. Those syndromes are common in patients treated in pain clinics and are difficult to treat, even in state-of-the art centers requiring, frequently, a pharmacological and non-pharmacological approach by the multidisciplinary team.

The main side effects of TACs include: dry mouth, constipation, somnolence, weight gain, mental confusion, urinary retention, postural hypotension, and cardiac arrhythmias. Some authors, based on studies during psychiatric treatment in which they are used in higher doses than the doses used in the treatment of chronic pain syndromes (25 to 100 mg) recommend that TACs should be avoided in the elderly and patients with cardiomyopathies.

It is known that, in Brazil ⁴ and in the rest of the world ⁵, the incidence of neuropathic pain, as well as cardiovascular diseases, increases with age. Therefore, we have, on one hand, a drug with a good analgesic response in neuropathic pain,

As for the baseline ECG, QRS changes were observed in patients whose baseline ECG was altered as well as in those with normal ECGs (Table IV). In this study, patients with prior conduction changes did not have greater variation of the QRS, which is not supported by the literature when TACs are used in antidepressant doses²⁰.

It was demonstrated that change in the QRS occurred at the moment the highest dose was used. This supports the notion that the influence of this group of drugs on cardiac electrophysiology is mainly dose-dependent.

Evaluating the effects of different doses of TACS, this study demonstrated a significant increase in QTc during the use of 75 mg of amitriptyline ($p = 0.04$). On the other hand, a reduction in the QTc was observed with the use of 50 mg of imipramine, but this was not statistically important.

An increase in QT can lead to severe ventricular arrhythmias, according to Antzelevitch²¹. QT dispersion (DQT) reflects regional differences in ventricular depolarization time. When the intrinsic heterogeneity of the ventricular myocardium is widened, it is reflected on a greater DQT. In the present study, QT dispersion did not increase significantly during treatment (Table III). Despite reports in the literature, which demonstrate the presence of cardiovascular complications, including heart blocks, with antidepressant doses of TACS, arrhythmias were not detected in this study^{22,23}.

In cases of differences in the dose used, one could demonstrate an influence on the QTc, but only in cases treated with amitriptyline (Table III). But the reduced number of patients treated with imipramine (eight) did not allow the conclusion that this drug does not interfere with the QT interval. Elderly patients and women are more prone to TAC-induced increases of the QT interval²⁴, which was not demonstrated in the present study.

To conclude, tricyclic antidepressants affect the conduction system, but without clinical significance in patients with heart disease and the elderly, because the doses used for analgesia of neuropathic pain were lower than 100 mg.

REFERÊNCIAS — REFERENCES

01. Furukawa AT, McGuire H, Barbui C — Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ*, 2002;325:991-995.
02. Moore A, Edwards J, Barden J et al. — *Banholier's Little Book of Pain*. New York, Oxford, 2003.
03. Baldessarini RJ — Antidepressivos, em: Goodman & Gilman — *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 10ª Ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2003;339-364.
04. Teixeira MJ, Teixeira WJ, Kraychete DC — *Epidemiologia Geral da Dor*, em: Teixeira MJ — *Dor: contexto interdisciplinar*. 1ª Ed., Curitiba, Maio, 2003;53-66.
05. Kareholt I, Brattberg G — Pain and mortality risk among elderly persons in Sweden. *Pain*, 1998;77:271-278.
06. Decacche W — *ECG para o Clínico*. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.
07. Lepeschkin E, Surawicz B — The measurement of the QT interval of electrocardiogram. *Circulation*, 1952;6:378-388.

08. Funck-Brentano C, Jaillon P — Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations. *Am J Cardiol*, 1993;72:17b-22b.
09. Watson CP, Evans RJ, Reed K et al — Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology*, 1982;32:671-673.
10. Max MB, Culnane M, Schafer SC et al. — Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*, 1987;37:589-596.
11. Leijon G, Boive J — Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*, 1989;36:27-36.
12. Glassman AH, Rodrigues AI, Shapiro PA — The use of antidepressant drugs in patients with heart disease. *J Clin Psychiatry*, 1998;59(suppl 10):16-21.
13. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. — Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*, 2004; 75:234-241.
14. Berger A, Dukes E, Edelsberg J et al — Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain*, 2007;23:251-258.
15. Chen H, Lamer TJ, Rho RH et al — Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc*, 2004;79:1533-1545.
16. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH — Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med*, 2000; 108:2-8.
17. Bingefors K, Isacson D, Knorrning LV et al — Antidepressant-treated patients in ambulatory care mortality during a nine-year period after first treatment. *Br J Psychiatry*, 1996;169:647-654.
18. Glasman AH — Cardiovascular effects of antidepressant drugs update. *J Clin Psychiatry*, 1998;59(suppl 15):13-18.
19. Buckley NA, Chevalier S, Leditschke IA et al. — The limited utility of electrocardiography variables used to predict arrhythmia in psychotropic drug overdose. *Critical Care*, 2003;7:101-107
20. Roose SP, Glassman AH, Dalack GW — Depression, heart disease and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 1989; 50: 12-18.
21. Antzelevitch C — Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem? *J Electrocardiol*, 2004;37(suppl):15-24.
22. Sadanaga T — Abnormal QT prolongation and psychotropic drug therapy in psychiatric patients: significance of bradycardia-dependent QT prolongation. *J Electrocardiol*, 2004;37:267-273.
23. Chow BJ, Gollob M, Birnie D — Brugada syndrome precipitated by a tricyclic antidepressant. *Heart*, 2005;91:651.
24. Morganroth J — A definitive or thorough phase 1 QT ECG trial as a requirement for drug safety assessment. *J Electrocardiol*, 2004;37:25-29.

RESUMEN

Cunha Jr RJ, Barrucand L, Verçosa N — Estudio de las Alteraciones Electrocardiográficas con el Uso de Antidepressivos Tricíclicos en Pacientes con Dolor crónico.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Los antidepressivos tricíclicos (ADT) son muy utilizados como analgésicos para lumbalgias crónicas y dolores neuropáticos. El objetivo de este estudio fue evaluar las alteraciones electrocardiográficas de los pacientes con dolor crónico que usan amitriptilina o imipramina.

MÉTODO: Se estudiaron 40 pacientes con edad entre 26 y 81 años ($m = 57,27 \pm 13,65$ años), de los dos sexos (mujeres 19, hombres 21), con síndromes neuropáticos (lumbociatalgias, síndromes pos-laminectomía, neuritis pos-herpética, entre otras); un 60% con enfermedades cardiovasculares; 30% tenían ECG alterado (BRD,

A STUDY ON ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES SECONDARY TO THE USE OF TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS
IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN

BRE, BAV 1°G, HBAE o extra-sístoles). Se realizaron y se analizaron tres ECGs: antes del inicio de los ADT, 30 y 60 días después del inicio del tratamiento, evaluando los parámetros PR, QRS, QT, QTc, DQT, DQTc y FC. Treinta y dos pacientes usaron amitriptilina y ocho imipramina. La dosis promedio al final del estudio fue de 54,29 mg de amitriptilina y de 46,87 mg de imipramina.

RESULTADOS: *El análisis de las variables electrocardiográficas después del uso de los ADT arrojó lo siguiente: la amitriptilina aumentó la frecuencia cardíaca transitoriamente en el sexo femenino ($p = 0,049$) y la duración del QRS en los pacientes con edad igual o superior a los 60 años y en los cardiópatas en la segunda*

evaluación ($p = 0,01$). En los pacientes que recibieron amitriptilina, dosis de 75 mg, el intervalo QTc fue mayor cuando se le comparó a las dosis de 25 mg ($p = 0,0044$). El aumento de esos parámetros mostró el efecto de la amitriptilina sobre la conducción cardíaca, sin embargo, no se registró comprometimiento clínico, pues los valores permanecieron dentro de los límites de la normalidad (QRS < 110ms y QTc < 470ms).

CONCLUSIONES: *El uso clínico de los ADT en dolores crónicos, arrojó resultados seguros y eficaces, y no presentó disturbio de la conducción cardíaca con repercusión clínica.*