



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*Toxicidade induzida pela Digoxina na Terapia da Insuficiência
Cardíaca*

Ana Catarina Ruivo Martins

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação de: Professora Doutora Maria Graça Miguel

2014



UA Ig

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*Toxicidade induzida pela Digoxina na Terapia da Insuficiência
Cardíaca*

Ana Catarina Ruivo Martins

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação de: Professora Doutora Maria Graça Miguel

2014

Toxicidade induzida pela Digoxina em doentes polimedicados

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright:

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

À Professora Graça Miguel pela orientação e pelo tempo investido a ajudar-me.

À Joana Gomes e à Marina Pinto, por terem sido as melhores amigas que alguém podia pedir numa aventura como esta. Living on the edge, meninas!

À Feminis Ferventis – Tuna Académica Feminina da Universidade do Algarve: por serem a minha família longe de casa e por tudo aquilo que me ensinaram e continuam a ensinar. É FÉ, É FÉ, É FEMINIS FERVENTIS!

A toda a minha turma. Poderia ter sido com outras pessoas, mas não seria, certamente, o mesmo.

A todos os professores, formadores, monitores que conheci ao longo destes anos. Todas as experiências, vivências e informações transmitidas tornaram-me a pessoa que sou hoje e a farmacêutica que serei amanhã.

Aos meus pais por me apoiarem e terem proporcionado que eu vivesse os “melhores anos” da minha vida nesta academia tão longe de casa, apesar de todas as dificuldades e sacrifícios. A eles, devo tudo.

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) já se estabeleceu como uma das epidemias do século XXI. As comorbidades estão frequentemente presentes, especialmente nos mais velhos: insuficiência renal, anemia, diabetes *mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), apneia do sono ou depressão, entre outras. As principais causas/fatores de risco para IC são a hipertensão arterial, doença das artérias coronárias e as doenças valvulares e do miocárdio. A população mais afetada, em Portugal, é constituída por mulheres acima dos 75 anos.

As terapêuticas da insuficiência cardíaca são complexas e, na grande maioria dos casos, para além de combinadas com terapias para outros problemas, podem não ser bem atribuídas, devido ao diagnóstico não ser preciso, o que leva à recomendação de uma terapia não adequada ao caso.

Apesar das inovações tecnológicas dos últimos anos, nomeadamente ao nível da cirurgia (transplante cardíaco) que é, até ao momento, o método com mais eficácia sobre a qualidade de vida e sobrevivência dos doentes graves, a quantidade de transplantados ainda está muito aquém do número de indivíduos realmente indicados para este procedimento; isto torna a terapia extremamente importante para atrasar o processo e, pelo menos, manter a qualidade de vida mínima dos doentes.

Assim, com o desenvolvimento desta monografia, pretende-se avaliar as interações entre o heterósido cardiotónico mais utilizado (digoxina) e os fármacos que constituem a terapia para a insuficiência cardíaca numa perspetiva toxicológica, avaliando o risco/benefício destas terapias sobretudo em indivíduos idosos.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, digoxina, interação fármaco-fármaco, idosos, toxicidade.

Abstract

Heart failure (HF) has established itself as one of the epidemics of the XXI century. Co-morbidities are frequently present, especially in the elderly: renal failure, anemia, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), sleep apnea, depression... The main causes/risk factors for HF are arterial hypertension, coronary disease or valvular and myocardial disease. The most affected population, in Portugal, are woman above 75 years.

The treatment of HF is complex, many times associated with other therapies, and sometimes may be wrongly assigned due to errors in diagnosis, which leads to a recommendation of an inappropriate therapy.

In spite the technological innovations of the last years, especially at cirurgical level (heart transplant) which is, so far, the most effective method for the quality of life and survival of patients with severe HF, the number of transplants is still far from the number of patients assigned for the procedure; therefore, the therapy is extremely important to slow down the process and, at least, maintain a minimum quality of life of the patients.

In the present work, emphasis was given to therapy with digoxin (cardiotonic glycosides of plant origin), focusing on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, toxicity and interactions with other drugs, assessing the risk/benefit, especially in the elderly.

Key words: heart failure, digoxin, drug-drug interaction, elderly, toxicity.

Índice

1	A Insuficiência Cardíaca – uma pequena abordagem	1
1.1	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: NOVA EPIDEMIA?.....	1
1.2	O QUE É A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA?	2
1.3	ETIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	4
1.4	O DIAGNÓSTICO E FASES DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	5
2	O Tratamento da Insuficiência Cardíaca: uma questão de coração	10
2.1	OBJETIVOS DO TRATAMENTO	10
2.2	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	13
2.2.1	Tratamentos recomendados em doentes com IC sistólica	13
2.2.2	Tratamentos recomendados em doentes com IC diastólica	17
2.3	TRATAMENTO CIRÚRGICO	18
2.4	CO-MORBILIDADES E POLIMEDICAÇÃO	19
2.4.1	Principais co-morbilidades dos idosos com IC.....	20
2.5	DIGOXINA: UM CASO CONTROVERSO.....	21
3	A Digoxina.....	22
3.1	UM POUCO DE HISTÓRIA.....	22
3.2	<i>Digitalis lanata</i> Ehrhart	22
3.3	PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS	25
3.4	PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS	27
3.5	DIGOXINA E O IDOSO.....	28
4	Toxicidade da Digoxina.....	30
4.1	USO DA DIGOXINA NA IC	30
4.2	MECANISMOS DE TOXICIDADE	33
4.2.1	Diagnóstico Toxicológico.....	35
4.2.2	Toxicologia Molecular	37
4.2.3	Tratamento	38

4.2.3.1	Descontaminação Gastro-Intestinal (GI)	39
4.2.3.2	Equilíbrio Eletrolítico	40
4.2.3.3	Imunoterapia Anti-Digoxina	41
4.2.3.4	Outras terapias	42
4.3	INTERAÇÕES FÁRMACO-FÁRMACO.....	42
5	Perspetivas da Digoxina	46
5.1	TOXICIDADE E O IDOSO	46
5.2	A DIGOXINA AINDA É UMA SOLUÇÃO?	47
5.3	NOVAS ABORDAGENS À IC – O FARMACÊUTICO.....	49
5.4	CONCLUSÕES.....	50

Índice de Tabelas

Tabela 1.1:	Resumo dos principais fatores etiológicos para a IC (adaptado de ⁸).....	4
Tabela 1.2:	Crítérios de Framingham para o Diagnósticos Clínico de IC (adaptado de ¹⁵)	6
Tabela 1.3:	Normas da European Society of Cardiology para o Diagnóstico da IC (adaptado de ¹⁶)	6
Tabela 1.4:	Classificação Sintomática da New York Heart Association (adaptado de ²⁰).....	8
Tabela 1.5:	Fases da Evolução da IC de acordo com as Normas do American College of Cardiology/American Heart Association (adaptado de ²¹)	9
Tabela 2.1:	Principais Sinais e Sintomas de IC (adaptado de ²²).....	11
Tabela 2.2:	Tratamento Farmacológico indicado em todos os doentes com IC sistólica sintomática (adaptado de ²²).....	17

Índice de Figuras

Figura 2.1:	Opções de Tratamento Gerais para Doentes com IC Crónica Sistólica Sintomática - classes funcionais da NYHA (New York Heart Association) II-IV (adaptado de ²²).....	12
Figura 2.2:	Mecanismo de Ação dos IECAs (adaptado de ²⁵)	17
Figura 3.1:	<i>Digitalis lanata</i> (retirado de http://www.palantircats.co.uk/gflo.html)	23

Figura 3.2: Estruturas de digitoxigenina, gitoxigenina e gitaloxigenina	24
Figura 3.3: Estruturas de digoxigenina e diginatigenina	25
Figura 3.4: Mecanismo de ação da digoxina no sarcolema (adaptado de ⁴⁴).....	26
Figura 4.1: Glicoproteína-P na absorção intestinal dos fármacos (adaptado de http://www.farmacovigilanza.org/corsi/de_sarro3/corso2_frame.htm)	34
Figura 4.2: ATPase Na ⁺ /K ⁺	37
Figura 4.3: Heterodímeros da ATPase	38

1 A Insuficiência Cardíaca – uma pequena abordagem

1.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: NOVA EPIDEMIA?

A insuficiência cardíaca (IC) já se estabeleceu como uma das epidemias do século XXI. A melhoria das condições de vida e o conseqüente aumento da esperança média de vida, está a tornar a Europa, mas mais especificamente Portugal, num país mais envelhecido. ^[1] A prevalência da IC, em Portugal, varia entre 1,36%, no grupo etário dos 25 aos 50 anos, e 16% acima dos 80 anos, sendo a população mais afetada constituída por mulheres acima dos 75 anos. ^[2] As comorbidades estão frequentemente presentes, especialmente nos mais velhos: insuficiência renal, anemia, diabetes *mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), apneia do sono, depressão, entre outras. As principais causas/fatores de risco para IC são a hipertensão arterial, doença das artérias coronárias e as doenças valvulares e do miocárdio. ^[3]

Estes dados estatísticos têm aumentado tendencialmente nos últimos anos, e nada indica que esteja a haver um progresso real no combate à epidemia. ^[2] O tratamento da IC consome verbas muito elevadas; a hospitalização dos doentes com IC é frequente (devido aos episódios agudos da doença), recorrente e extremamente dispendiosa, consumindo recursos tecnológicos, materiais e humanos. ^[4] Apesar das inovações tecnológicas dos últimos anos, nomeadamente ao nível da cirurgia (transplante cardíaco) que é, até ao momento, o método com mais eficácia sobre a qualidade de vida e sobrevivência dos doentes graves, a quantidade de transplantados ainda está muito aquém do número de indivíduos realmente indicados para este procedimento; isto torna a terapia extremamente importante para atrasar o processo e, pelo menos, manter a qualidade de vida mínima dos doentes. ^[5] Contudo, vários estudos, levados a cabo na Europa, demonstram que o acesso a uma terapêutica adequada é ainda muito reduzido e heterogéneo nesta região geográfica, o que nos faz questionar a preparação dos serviços de saúde e dos profissionais de saúde relativamente ao diagnóstico atempado e à adequação da prescrição. ^[2] Claro que desta equação não podemos excluir o facto de os próprios doentes e prestadores de cuidados estarem insuficientemente informados acerca da doença, podendo as medidas gerais de tratamento não serem cumpridas (dieta, exercício, reabilitação física) e a adesão à terapêutica ser reduzida, seja por aspetos económicos, sociais

(isolamento) ou físicos (depressão, idade avançada, co morbidades).^[6,7] Assim, se por um lado temos como certo que um diagnóstico atempado permite um melhor controlo da cronicidade da doença, evitando os episódios agudos, e que ao garantirmos um diagnóstico efetivo, garantimos uma prescrição personalizada e adaptada ao caso, por outro lado temos doentes com co morbidades, poli medicados e com informação deficiente relativamente à doença.^[8]

1.2 O QUE É A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA?

O conceito de IC tem vindo a alterar-se desde o século XX, contudo a sua caracterização e definição tornou-se uma necessidade devido à sua emergência enquanto problema de saúde grave quer pela sua prevalência, quer pela morbilidade e/ou mortalidade, sobretudo nas sociedades ocidentais. Como já foi referido, o seu carácter crónico, com eventuais episódios agudos, leva a um grande consumo de recursos (humanos, materiais e tecnológicos), ou seja, a eficácia de todo o processo que poderá levar a uma situação de melhoria da qualidade de vida do doente beneficia em muito com um diagnóstico exato e atempado.^[8]

Apesar de inicialmente não ter havido consenso relativamente à caracterização da IC, considera-se, atualmente e de forma bastante geral, uma síndrome clínica em cuja fisiopatologia intervêm mecanismos hemodinâmicos, hormonais, endoteliais e celulares. É um estado clínico e fisiopatológico caracterizado por uma incapacidade do coração se contrair adequadamente, ou seja, a propulsão e velocidade de fluxo necessárias ao metabolismo do organismo não são mantidas devido a uma anomalia cardíaca, herdada ou adquirida, levando ao desenvolvimento de sintomas e sinais clínicos consecutivos à falência hemodinâmica.^[8, 9] Assim, a IC, não é uma doença *per se*, mas sim um conjunto de sinais e sintomas produzidos como respostas complexas à disfunção cardíaca, que pode ocorrer como resultado de um grande número de doenças ou problemas, variando de país para país e ao longo do tempo.^[10]

Contudo, distinguem-se vários tipos de IC, talvez de uma forma não muito científica ou sistemática, mas baseada nas observações e resultados de testes clínicos. Esta classificação é necessária pois cada doente com IC é um caso distinto e apesar de o podermos incluir numa categoria não podemos eliminar da equação as circunstâncias da própria doença, já que são elas que contêm a solução para o problema.^[8,10]

De forma geral, a IC pode ser classificada de várias formas, a saber:

- **IC retrógrada e anterógrada:** primeiro, a IC foi considerada um evento retrógrado, com incapacidade de drenagem dos ventrículos e consequente aumento da pressão nas artérias e veias. A transudação dos fluidos provoca edema, originando os sintomas a nível pulmonar. Mais tarde, foi considerado um evento anterógrado, em que o problema residia na incapacidade do coração de manter a perfusão adequada. Na verdade, ambos os aspectos ocorrem simultaneamente na prática clínica, contudo devido aos mecanismos compensatórios (que são sobretudo direcionados para manter a perfusão dos tecidos) os sinais e sintomas da IC anterógrada são menos claros, sendo o seu diagnóstico ignorado. ^[8]

- **IC aguda e crónica:** é a designação mais comum da IC. Quando o coração sofre, de forma abrupta, um dano anatómico ou funcional sem que haja tempo suficiente para aparecerem mecanismos compensatórios geralmente surgem sintomas graves de congestão (edema pulmonar agudo) ou hipoperfusão, sem a retenção de fluidos global e a cardiomegalia (sintomas de IC crónica). O tipo mais comum de IC é a crónica com ocasionais descompensações (episódios agudos). ^[8]

- **IC direita e esquerda:** quando a disfunção é no ventrículo esquerdo, a pressão pulmonar (capilar e venosa) aumenta, levando a edema intersticial e bronquial o que resulta em dispneia, ortopneia e tosse. Quando a disfunção é no ventrículo direito, há uma congestão abdominal, com distensão da jugular (quando se pressiona o abdómen), ascite, hepatomegalia e edema generalizado, que, por ser periférico, muitas vezes só se nota por um aumento de peso. ^[8,9]

- **IC sistólica e diastólica:** a disfunção no ventrículo esquerdo é a manifestação mais clássica de IC, indicada por dilatação da cavidade e baixa fração de ejeção [o estudo EPICA (Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem) define uma baixa fração de ejeção abaixo de 28%] ^[10], e afeta sobretudo homens de meia-idade ou idosos com doença cardíaca isquémica (IC sistólica); contudo a presença de sintomas típicos de IC com função sistólica preservada (IC diastólica) é tão frequente como a anteriormente designada. Os doentes mais afetados são geralmente idosos, do sexo feminino com hipertensão arterial. É uma das formas de IC com mais relevância atualmente. ^[8,9]

Estas designações não são estanques, como é possível verificar, já que um indivíduo poderá combinar vários cenários na sua situação (por exemplo, um evento agudo de IC

direita). Tendo esta informação em mente, poderemos então sumarizar a IC como uma síndrome reconhecida e diagnosticada com base em sintomas de intolerância ao exercício, sinais de retenção de fluidos e resposta a terapia, acompanhada por evidência objetiva de disfunção cardíaca. ^[10,11]

1.3 ETIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Há várias doenças e/ou disfunções que podem conduzir à IC, assim a sua detecção é de grande importância. Um diagnóstico não específico de IC é inaceitável. O tipo de anomalia estrutural cardíaca deve estar especificada assim como os fatores que originaram a descompensação aguda, caso aplicável. ^[8,10,11]

Em termos mais práticos, os principais livros de texto referem três tipos de causas da IC: predisponentes, determinantes e precipitantes. ^[12,13] Estas causas, de modo sumarizado, estão apresentadas na Tabela 1.1.

Predisponentes	Etiológicas	Doença coronária, doença congênita do coração
	Provavelmente etiológicas	Hipertensão, diabetes...
	Não etiológicas	Idade, sexo, obesidade, tabaco
Determinantes	Cardiomiopatia	Hipertrófica, isquêmica, infecciosa, tóxica, metabólica...
	Sobrecarga ventricular	Hipertensão, insuficiência valvular...
	Enchimento ventricular alterado	Hipertrofia ventricular, estenose da mitral/tricúspide, tumores...
	Arritmias	Bradycardia, taquicardia, taquicardiomiopatia
Precipitantes	Cardíacas	Arritmias, cardiomiopatia isquêmica, fármacos inotrópicos negativos
	Extracardíacas	Infeções, interrupção da terapia, embolia pulmonar, anemia, AINEs, cirurgia, esforço, substâncias tóxicas

Tabela 1.1: Resumo dos principais fatores etiológicos para a IC (adaptado de Cubero ^[8])

As causas predisponentes são os fatores de risco e que podem ser identificadas em toda a população, quer tenha sintomas ou evidência de IC e/ou cardiopatia ou não. As etiológicas incluem alterações estruturais, congênitas ou adquiridas, onde há uma disfunção que produz uma modificação na fisiologia normal do coração. A principal causa é a doença das artérias coronárias que, só nos E.U.A. é responsável por mais de 50% dos casos de IC. ^[8]

As causas provavelmente etiológicas estão associadas a uma maior incidência de IC nessas situações, sem que haja uma relação causal, apesar de ser provável que tenham influência na deterioração progressiva da função ventricular. A principal é a hipertensão arterial (HTA). A diabetes também entra na equação pois é um fator de risco para a doença das artérias coronárias, associando-se geralmente a dislipidemias e HTA, tudo fatores de risco para a mesma doença. As causas não etiológicas não têm nenhuma relação causa-efeito direta e devem ser vistos apenas como indicadores de risco, já que incluem a idade avançada, o sexo masculino, obesidade, cardiomegalia, capacidade vital reduzida, uso de tabaco, proteinúria, entre outras. Alguns destes são também fatores de risco para a doença das artérias coronárias, como é o caso da obesidade e do tabaco. ^[8,12]

As causas determinantes alteram a regulação de mecanismos da função ventricular, as condições hemodinâmicas e a frequências cardíaca. São uma série de doenças ou anomalias originadas quer congenitamente quer por algumas das causas predisponentes. ^[12,13]

As causas precipitantes são aquelas que causam a descompensação de uma situação estável de doentes com ou sem diagnóstico prévio de IC, mas com uma anomalia cardíaca estrutural subjacente. Podem dividir-se em cardíacas e extracardíacas; as primeiras podem ser arritmias, danos no miocárdio (resultado de um enfarte agudo do miocárdio, por exemplo) e fármacos inotrópicos negativos (antagonistas de cálcio, bloqueadores beta, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos). As segundas são infeções (sobretudo respiratórias), fármacos que causem retenção de sódio (anti inflamatórios não esteróides - AINEs), interrupção de dieta ou terapia, embolia pulmonar, stress físico e psicológico e substâncias tóxicas, como o tabaco ou o álcool. ^[12,13]

1.4 O DIAGNÓSTICO E FASES DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Apesar de ser uma doença cada vez mais frequente, a IC é difícil de diagnosticar, já que muitos dos sintomas específicos da doença só se manifestam em estádios avançados da doença e outros sintomas mais frequentes são associados a inúmeras doenças. Assim a situação é mais complexa do que parece, já que formas mais subtis da doença podem não ser detetadas inicialmente. De acordo com vários estudos, cerca de metade dos diagnósticos de IC em centros de cuidado primários foram erróneos. ^[14]

Uma das primeiras tentativas de sistematizar o diagnóstico de IC foi o estudo de Framingham ^[15], baseado na presença concomitante de critérios major ou minor. Para que a uma pessoa fosse diagnosticada IC teria de recolher 2 critérios major ou um major e 2 minor; os minor só seriam válidos se se excluíssem outras causas para esses sintomas. A Tabela 1.2, abreviada do estudo, apresenta estes critérios. Apesar das suas imprecisões e limitações práticas, este estudo foi pioneiro e deu origem a outras escalas, que foram evoluindo como os critérios de Boston, por exemplo, que assenta num sistema de pontos. Atualmente, a European Society of Cardiology sugere a linha de ação mais simples e prática (Tabela 1.3), baseando-se na presença de sinais indicadores de IC assim como de dados objetivos de disfunção cardíaca, geralmente obtidos com ecocardiograma. ^[16]

Major	Minor
-Dispneia paroxística noturna	-Edema dos membros inferiores
-Distensão jugular	-Tosse noturna
-Cardiomegalia	-Dispneia de esforço
-Edema agudo do pulmão	-Hepatomegalia
-Ruído de galope descompassado	-Derrame pleural
-Refluxo hepato-jugular	-1/3 da capacidade vital prevista
-Perda de peso >4,5 kg com o tratamento	-Taquicardia >120/mn

Tabela 1.2: Critérios de Framingham para o Diagnósticos Clínico de IC (adaptado de Mckee¹⁵)

Critérios essenciais (devem estar sempre presentes)	1.Sintomas ou sinais típicos de IC (em repouso ou durante exercício)
	2.Evidência objetiva de disfunção cardíaca (em repouso)
Confirmação (quando o diagnóstico é dúbio, após 1 e 2)	3.Boa resposta clínica ao tratamento de IC

Tabela 1.3: Normas da European Society of Cardiology para o Diagnóstico da IC (adaptado de Remme ¹⁶)

Hoje em dia, tanto nestes critérios como no que é designado por sintomas típicos de IC e disfunção do ventrículo esquerdo há uma ambiguidade intencional; isto permite a não-exclusão, à partida, de um diagnóstico em indivíduos com critérios ou resultados fronteira ou fora do espectro esperado. ^[16]

Os pilares em que assenta o diagnóstico da IC são o historial clínico, que deve incluir os fatores de risco cardiovasculares, hábitos tóxicos e doenças não cardíacas que possam contribuir para a IC, e o exame físico. Deve-se ter muita atenção relativamente aos sintomas precisos do doente, pois alguns são muito frequentes, como a dispneia, mas altamente

inespecíficos em relação à IC e, já no caso da ortopneia e a dispneia noturna, apesar de maior especificidade, são muito menos prevalentes. Outro sintoma muito frequente é o edema nos membros inferiores, sendo um dos principais responsáveis por falso diagnóstico em mulheres idosas, que apresentam geralmente insuficiência venosa. ^[16]

Os principais sinais e sintomas incluem: hipertensão, edemas, dispneia, cansaço, distensão abdominal, distensão jugular, letargia, entre outros. Contudo o diagnóstico não se pode apenas apoiar no observável e, na prática, necessitamos de uma série de informação objetiva providenciada por exames adicionais. ^[8,16] Em primeiro lugar, temos as análises sistemáticas, que no caso da IC, incluem: hemograma (para anemia, que pode ser fator precipitante); função renal e eletrólitos (pode ser alterado por diuréticos ou por hipoperfusão renal, nos casos mais graves); transaminases, bilirrubina e parâmetros de coagulação; glicemia e colesterol (fatores de risco); função tireoideia (tanto o hiper como o hipotireoidismo podem causar IC); análise da urina (para excluir proteinúria, glucosúria e nefropatias). ^[8,16]

Em segundo lugar, o eletrocardiograma (ECG) é uma ferramenta útil a nível de diagnóstico e de prognóstico. Por exemplo, um ECG normal exclui, virtualmente, disfunção sistólica ventricular esquerda, devendo ser considerado um diagnóstico alternativo. ^[17]

Em terceiro lugar, o raio-X peitoral pode mostrar a existência de cardiomegalia ou congestão pulmonar, contudo a presença e intensidade de resultados radiológicos depende da duração e gravidade da IC. Análises deste género de forma sistematizada no tempo podem ajudar a prevenir a evolução da doença para cenários mais graves. ^[16]

Em quarto lugar, e possivelmente o mais útil e informativo exame em relação à IC, está o mais usado: o ecocardiograma (EC). Para além de confirmar o diagnóstico de anomalia cardíaca e quantificar alterações da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo permite determinar a etiologia da IC, em muitos dos casos. Também permite obter informação prognóstica importante já que muitos dos parâmetros associadas à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo resultam numa evolução menos favorável da doença, como a redução da fração de ejeção ou a insuficiência mitral. ^[17]

Apesar de este exame ser inócuo, confortável e facilmente repetível, consome demasiado tempo e requer equipamento caro e sofisticado assim como um profissional de saúde qualificado para realizar o exame. Além disso há estudos que demonstram que o EC é usado numa percentagem ainda pequena da população com IC, sobretudo nos idosos. ^[17] Nos

últimos anos, tem-se estudado extensivamente a determinação do peptídeo natriurético tipo B (BNP), pois para além de ser um processo rápido e barato oferece um alto valor preditivo negativo (entre 90 e 100%) ^[18] e pode ainda detetar formas assintomáticas de disfunção ventricular esquerda, sistólica e diastólica. O BNP, secretado pelos cardiomiócitos em resposta à sobrecarga de volume e pressão sentidos nas câmaras cardíacas, bem como à diminuição da pressão sanguínea, tem como função a promoção da natriurese e diurese. A sua importância no diagnóstico de IC continua a ser alvo de muitos estudos, mas o seu uso é recomendado pelas normas da Sociedade Europeia de Cardiologia publicadas em 2005. ^[19] Este processo permite uma nova fase na abordagem ao diagnóstico, pois a determinação do BNP pode ser realizada na avaliação clínica inicial, reservando os exames mais dispendiosos (como o ecocardiograma) para aqueles doentes com valores mais elevados. ^[18]

De forma geral, este é o processo de diagnóstico nos nossos dias. Contudo, existem escalas de classificação sintomática que são uma ferramenta útil tanto a nível de diagnóstico como a nível terapêutico. As mais utilizadas atualmente são a classificação sintomática da New York Heart Association (Tabela 1.4), dividida em 4 classes, e a classificação dos estádios de evolução da IC do American College of Cardiology/American Heart Association (Tabela 1.5), dividida em 4 estádios ou fases.

Classe I	Sem limitações: atividade quotidiana não causa fadiga, dispneia ou palpitações.
Classe II	Limitação ligeira da atividade física: assintomático em repouso, mas atividade física quotidiana causa fadiga, dispneia ou palpitações.
Classe III	Limitação marcada da atividade física: assintomático em repouso, mas qualquer nível de esforço causa sintomas.
Classe IV	Incapaz de qualquer tipo de atividade física sem problemas; sintomas de IC presentes mesmo em repouso e aumentados por qualquer esforço físico.

Tabela 1.4: Classificação Sintomática da New York Heart Association (adaptado do site da Sociedade Americana da Insuficiência Cardíaca ²⁰)

Fase A	Doentes com risco elevado de desenvolverem IC devido à presença de condições fortemente associadas a essa condição. Não apresentam anomalias estruturais ou funcionais e nunca tiveram sintomas de IC.
Fase B	Doentes que desenvolveram doença cardíaca estrutural fortemente associada com o desenvolvimento de IC, mas que nunca tiveram sinais ou sintomas de IC.
Fase C	Doentes que apresentam ou já apresentaram sintomas de IC, associados a uma doença cardíaca estrutural subjacente.
Fase D	Doentes com doença estrutural cardíaca avançada e sintomas marcados de IC em repouso, mesmo com medicação. Requerem intervenções especializadas.

Tabela 1.5: Fases da Evolução da IC de acordo com as Normas do American College of Cardiology/American Heart Association (adaptado do site do Colégio Americano de Cardiologia ²¹)

As várias classes caracterizam a doença consoante a limitação provocada por atividade física face aos sintomas típicos (Tabela 1.4). No caso da Tabela 1.5, a caracterização da evolução da doença baseia-se nos sinais e sintomas apresentados, sobretudo a nível estrutural. Nenhuma destas classificações é absoluta; como já foi referido, o diagnóstico da IC é difícil, e estas classificações são sobretudo linhas orientadoras para a prática clínica, de modo a enquadrar mais facilmente o doente e chegar mais rapidamente a um diagnóstico exato.^[16]

2 O Tratamento da Insuficiência Cardíaca: uma questão de coração

2.1 OBJETIVOS DO TRATAMENTO

Como foi descrito no capítulo anterior, o diagnóstico da IC é um processo complexo e, ainda, não completamente uniforme; contudo, e devido aos avanços conseguidos nos últimos anos, há métodos cada vez mais seguros e fiáveis para garantir um diagnóstico correto que permita a melhor abordagem possível ao tratamento e um melhor prognóstico para a situação do doente.

Assim, numa primeira abordagem, os principais objetivos ou metas do tratamento da IC são, de forma simplificada, o alívio de sinais e sintomas, prevenir as hospitalizações e aumentar a sobrevida, sem comprometer a qualidade de vida. Até há alguns anos, o foco dos principais estudos nesta área era a mortalidade da doença e não tanto a morbidade, porém é agora aceite que prevenir as hospitalizações é tão importante para o doente como para os sistemas de saúde, sendo também um objetivo do tratamento. ^[22]

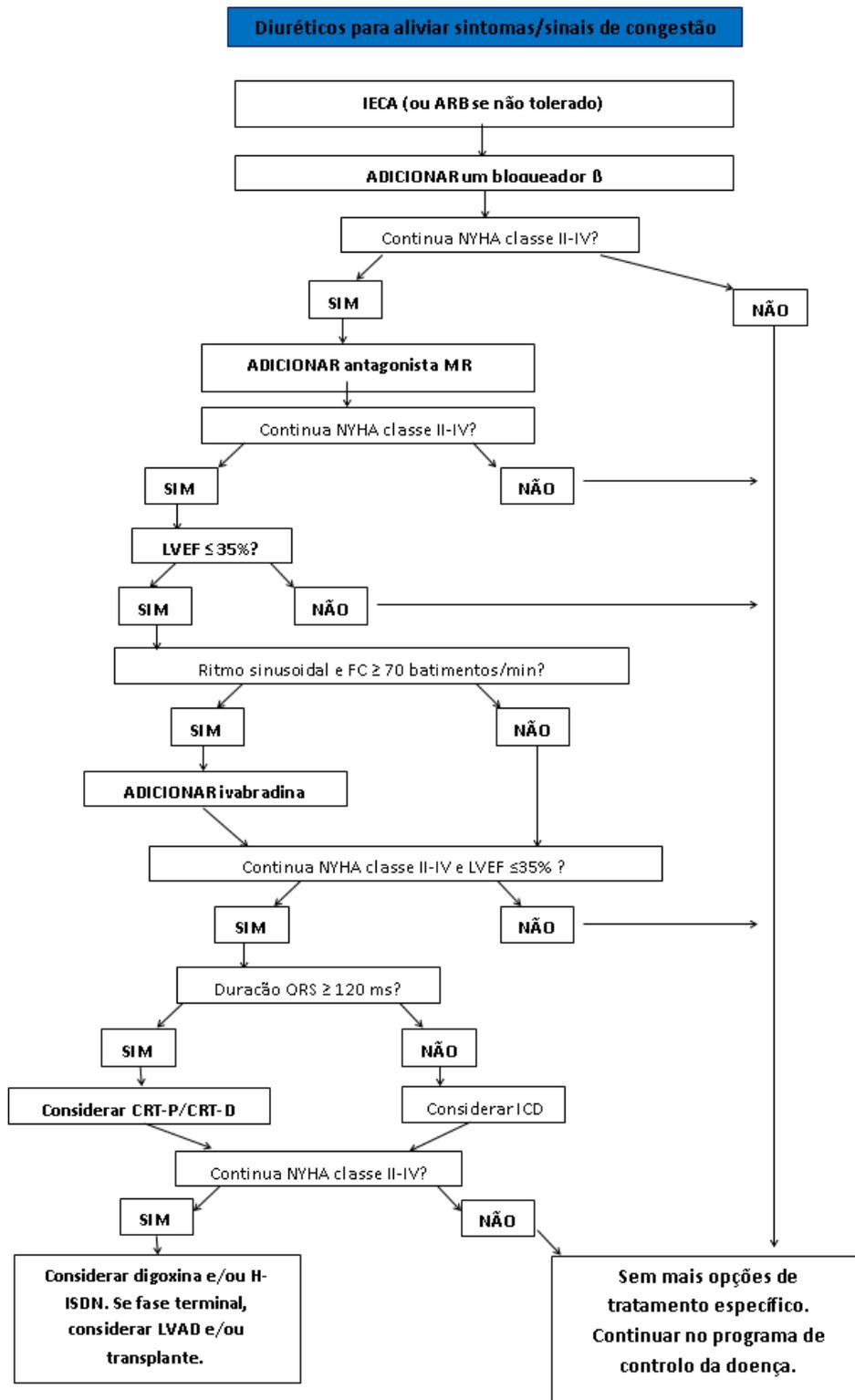
Uma vez estabelecido o diagnóstico de IC e encontrada a sua causa, o alívio dos principais sinais e sintomas é a principal meta, contudo a sua monitorização e enquadramento no contexto da doença é importante para avaliar a resposta do doente ao tratamento e a sua estabilidade ao longo do tempo. A persistência de sintomas, apesar da terapia já ter sido iniciada, geralmente indica a necessidade de terapia adicional ou ajuste posológico e sua exacerbação ou agravamento remetem para intervenção médica. ^[22] Os principais sinais e sintomas estão enumerados na Tabela 2.1.

Sinais		Sintomas	
Mais Específicos	Menos Específicos	Típicos	Menos Típicos
Pressão jugular elevada	Edema periférico	Falta de ar	Tosse noturna
Refluxo hepatojugular	Crepitação pulmonar	Ortopneia	Aumento ou perda de peso
Ritmo cardíaco galopante	Efusão pleural	Dispneia paroxística noturna	Sensação de inchaço
Impulso apical lateral	Taquicardia e taquipneia	Tolerância reduzida ao exercício	Perda de apetite
Murmúrio cardíaco	Pulso irregular	Fadiga, cansaço	Confusão (idosos) e depressão
	Hepatomegalia	Inchaço dos tornozelos	Síncope
	Caquexia		Palpitações

Tabela 2.1: Principais Sinais e Sintomas de IC (adaptado de McMurray ²²)

O tratamento da IC não engloba apenas um regime terapêutico, ou seja, os medicamentos propriamente ditos. Não existe um método terapêutico 100% eficaz no controlo desta doença, contudo há várias opções, pois independentemente das normas orientadoras, cada doente com IC é mais do que um diagnóstico de uma doença emergente. É a soma de todos os fatores e vivências que conduziram à situação clínica em causa e o cenário atual que deverá ser estudado de modo a garantir que o doente tenha a melhor recuperação possível e o perfil de tratamento adequado ao seu caso. ^[21,22]

No presente capítulo, serão abordados os principais fármacos atualmente utilizados no tratamento de IC, assim como a justificação da sua utilização e os principais métodos não farmacológicos, cirúrgicos e não cirúrgicos (estes de forma breve, pois não é objetivo principal do trabalho). A Figura 2.1 representa um esquema das opções de tratamento gerais para doentes com IC crónica sistólica sintomática (classes funcionais da NYHA II-IV).



Legenda: antagonista MR – antagonista dos recetores dos mineralocorticóides; LVEF – left ventricular ejection fraction (Fração de ejeção ventricular esquerda); CRT-P/CRT-D – cardiac resynchronization therapy Pacemaker/Defibrillator (terapia de resincronização cardíaca); ICD – implantable cardioverter defibrillator; H-ISDN – hidralazina + dinitrato de isossorbido; LVAD – left ventricular assist device.

Figura 2.1: Opções de Tratamento Gerais para Doentes com IC Crónica Sistólica Sintomática - classes funcionais da NYHA (New York Heart Association) II-IV (adaptado de McMurray ²²)

2.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico para a IC tem evoluído ao longo do tempo, havendo, atualmente, várias opções. Contudo, e apesar de ser referido anteriormente a importância de reconhecer a doença holisticamente, há certos fármacos que são sempre potencialmente indicados para todos os doentes sintomáticos de IC sistólica (a variante mais comum). De acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology para o diagnóstico e tratamento da IC aguda e crónica, há duas linhas orientadoras: uma para a IC sistólica (fração de ejeção reduzida) e outra para a IC diastólica (fração de ejeção preservada).^[22]

Seguindo estas indicações, por serem as mais recentes (2012) e as mais seguidas na prática clínica, a seguir são apresentadas as principais formas de tratamento para a IC.

2.2.1 Tratamentos recomendados em doentes com IC sistólica

- **Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e Bloqueadores- β ($B\beta$):** há consenso que estes tratamentos são complementares e que os dois devem ser iniciados o mais cedo possível após um diagnóstico de IC sistólica, em parte porque os IECAs têm algum efeito na remodelação do ventrículo esquerdo (VE) e os $B\beta$ conduzem a uma melhoria da fração de ejeção (FE), além de serem anti-isquémicos o que os torna eficazes a reduzir o risco de morte cardíaca súbita e, também, a mortalidade geral.^[22]

Dois importantes estudos chave suportam a utilização dos IECAs (CONSENSUS^[23] e SOLVD-T^[24]). Em ambos os estudos estiveram envolvidos cerca de 2800 doentes com IC moderada a severamente sintomática a quem foi administrado placebo ou enalapril (a maioria já era tratada com um diurético e digoxina, mas apenas uma pequena fração com um $B\beta$). Os resultados obtidos são uniformes entre os ensaios e a redução relativa do risco (RRR) de mortalidade atingiu os 27% no primeiro e 16% no segundo ensaio (o qual também atingiu uma RRR de hospitalização de 26%). Estes resultados foram, mais tarde, comprovados por outros estudos mais pequenos, em que se demonstrou uma redução clara do risco de mortalidade em apenas 3 meses. Além disso, os doentes tratados com IECAs apresentavam melhoria de sintomas, maior tolerância ao exercício e melhoria da qualidade de vida.^[22] Contudo, os IECAs podem provocar, ocasionalmente, deterioração da função renal, hipercalémia, hipotensão, tosse e angioedema (devido ao aumento da bradicinina e à retenção

de potássio). Isto limita o uso destes medicamentos aos doentes com a função renal adequada e um nível de potássio sérico normal. [22]

Relativamente aos B β , há 3 estudos chave: CIBIS II [26], MERIT-HF [27] e COPERNICUS [28], com grupo placebo de controlo. Ao todo, cerca de 9000 doentes participaram, sendo-lhes atribuído um B β (bisoprolol, carvedilol ou metoprolol) ou placebo); mais de 90% estavam a ser tratados, simultaneamente, com um IECA ou um bloqueador do recetor da angiotensina (ARB). Os resultados foram consistentes, verificando-se uma RRR da mortalidade de cerca de 34% e de 32% nas hospitalizações, com um ano de tratamento. Os doentes também relataram uma melhoria da qualidade de vida e da sensação de bem-estar, apesar de este parâmetro ser algo subjetivo. Outro estudo com interesse, reporta os efeitos do nebivolol em idosos (cerca de 2130, com 70 anos ou mais, com FE reduzida). Apesar da redução da mortalidade não ter sido notória, observou-se uma diminuição nas hospitalizações no grupo do fármaco. Os B β são então recomendados como tratamento inicial preferencial (associados a IECA) em doentes estáveis, devendo ser utilizado com precaução no caso de descompensações, já que poderá requerer ajuste de dose. [22]

Esta associação de IECAs e B β está na linha da frente para o tratamento de IC e, a não ser que o médico desaconselhe a sua utilização em determinado doente, será a primeira opção pela sua eficácia comprovada e pelas melhorias que acarreta para o doente a vários níveis. [22]

- Antagonistas dos recetores da aldosterona (ARA)/mineralocorticóides (MRA): os fármacos desta classe bloqueiam os recetores que se ligam à aldosterona e a outros corticosteroides e são, mais comumente, designados por MRAs. Um dos principais estudos [29], com quase 1700 doentes, avaliou o efeito da espironolactona em doentes com IC grave (classe III da NYHA). Os resultados mostram uma RRR da mortalidade de 30% e das hospitalizações de 35%, com uma média de 2 anos de tratamento e com um tratamento base de IECAs. Mais recentemente, o estudo EMPHASIS-HF [30], com cerca de 2700 doentes (com 55 ou mais anos, classe II de NYHA e FE <30%) centrou-se na sobrevivência dos doentes com este tratamento (eplerenona) após uma hospitalização de causa cardíaca nos últimos 6 meses para além de já estarem a tomar um IECAs ou um ARB (ou os dois) e um B β . Os resultados mostram uma RRR da morte cardiovascular de 37%, com uma média de tratamento de 21 meses, para além do tratamento “padrão”.

Outro estudo [31], também com eplerenona, centrou-se na eficácia e sobrevivência dos doentes com este tratamento após enfarte agudo do miocárdio; participaram cerca de 6600

doentes, 3 a 14 dias após o enfarte, FE < 40% e com diagnóstico de HF ou diabetes (ou ambos). A RRR da mortalidade foi de 15%.

Tanto a espironolactona como a eplerenona podem causar hipercalémia e deterioração da função renal, que apesar de incomum nos ensaios realizados, poderá ser mais comum na prática clínica, especialmente nos idosos. Assim, ambos devem ser utilizados em doentes com função renal e valores de potássio sérico normais, mas com monitorização obrigatória. Geralmente os efeitos secundários com a eplerenona não são tão notórios, devido à sua maior especificidade. [30,31]

As 3 classes de fármacos apresentados são indicados em, virtualmente, todos os casos de IC sistólica sintomática. A tabela 2.2 apresenta esta informação compilada.

- **Outros tratamentos:** existem outros tratamentos com potencial efeito terapêutico na IC sistólica, contudo os benefícios não são tão claros como nos casos anteriormente apresentados e ainda não foi comprovada a sua eficácia na redução da mortalidade. Contudo, a maioria apresenta benefícios relativamente ao alívio dos sintomas e à redução das hospitalizações, o que os torna alternativas úteis ou tratamentos adicionais para os doente com IC.

- ✓ **Bloqueadores dos receptores da angiotensina (ARB):** já não são a recomendação de primeira linha para doentes sintomáticos com FE <40% que permaneçam sintomáticos, apesar de tratamento com IECAs e B β principalmente devido à eplerenona ter um efeito mais positivo na redução da morbidade e mortalidade do que os ARBs [30]. Contudo, são uma alternativa recomendada para doentes intolerantes a IECAs, associado a um B β .
- ✓ **Ivabradina:** este fármaco inibe seletivamente os canais I $_f$ no nóculo sinusal, diminuindo o ritmo cardíaco e permitindo um maior período de perfusão. É útil em doentes com o ritmo sinusal alterado e tem algum efeito positivo na função do VE e na qualidade de vida. [22]
- ✓ **Digoxina e outros digitálicos:** o seu uso é ainda alvo de controvérsia, daí ser o principal objeto de estudo deste documento. Poderá ser utilizada em doentes com ritmo sinusal e IC sintomática com FE<40%, com base no estudo DIG (Digoxin Investigation Group) [32]. Este estudo será abordado no próximo capítulo, mas os resultados evidenciam que, apesar de não ter havido alteração

na mortalidade, a RRR da hospitalização e agravamento da doença foi de 28%, com uma média de tratamento de 3 anos.

-Diuréticos: os efeitos dos diuréticos na mortalidade e morbidade de doentes com IC ainda não foram estudados, no entanto, como aliviam a dispneia e o edema são, por isso, recomendados a doentes com sinais e sintomas de congestão. Os diuréticos da ansa (furosemida, por exemplo) têm um efeito mais intenso e menos duradouro do que as tiazidas (que podem ser menos efetivas em doentes com função renal diminuída) e são preferidos na IC sistólica sintomática. A combinação das duas pode ser utilizada para tratar edema resistente.^[22] Os diuréticos servem para atingir e manter a volémia do doente com a mínima dose necessária, evitando o risco de desidratação que pode levar a hipotensão e disfunção renal.

O uso de diuréticos poupadores de potássio e suplementos de potássio não é recomendado, já que poderá ocorrer hipercalemia grave se forem tomados simultaneamente com um IECA (ou ARB) e um MRA.

-Aparelhos para tratamento não-cirúrgico: a principal função destes aparelhos (implantáveis, geralmente subcutâneos e que emitem uma descarga elétrica em determinadas condições) é evitar a morte súbita devido a arritmias ventriculares.^[22] Na prática clínica, cerca de metade das mortes em doentes com IC ocorrem súbita e inesperadamente, portanto reduzir o risco de morte súbita é importante. Os fármacos mencionados anteriormente reduzem este risco, mas não o eliminam. Os principais métodos são o ICD (implantable cardioverter-defibrillator – programado para detectar arritmias cardíacas) e a CRT (cardiac resynchronization therapy – um tipo de pacemaker especializado em resincronização biventricular e pode ser associado a um ICD).^[33] Estes aparelhos são associados a medicação base nos doentes mais graves (classe III-IV da NYHA).

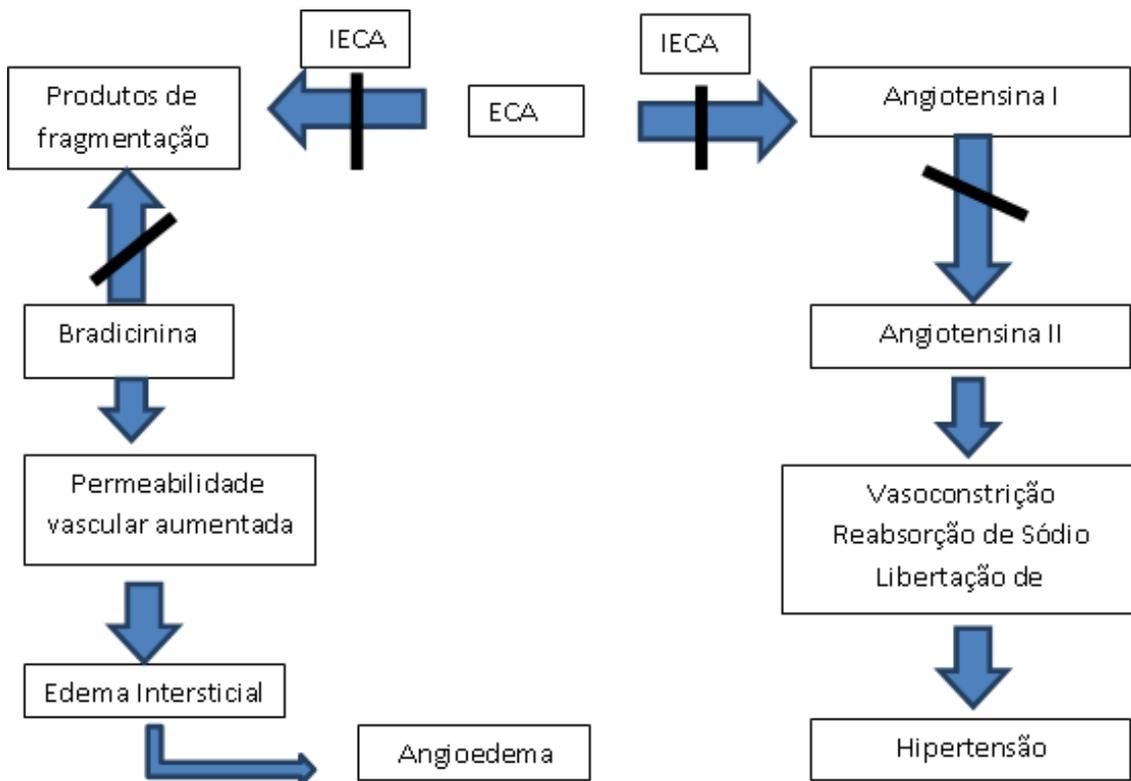


Figura 2.2: Mecanismo de Ação dos IECAs (adaptado do site Medscape²⁵)

IECAs	Recomendado, juntamente com um B β , a todos os doentes com FE<40% para reduzir o risco de hospitalização e de morte prematura.
Bloqueador β	Recomendado, juntamente com um IECA (ou ARB, se o primeiro não for tolerado), a todos os doentes com FE<40% para reduzir o risco de hospitalização e morte prematura.
MRA	Recomendado a todos os doentes com sintomas persistentes (classe II-IV da NYHA) e com FE<35%, apesar do tratamento com IECA (ou ARB) e um B β para reduzir o risco de hospitalização e morte prematura.

Tabela 2.2: Tratamento Farmacológico indicado em todos os doentes com IC sistólica sintomática (adaptado de McMurray²²)

2.2.2 Tratamentos recomendados em doentes com IC diastólica

No caso dos doentes diagnosticados com IC diastólica (ou com fração de ejeção preservada) ainda não há nenhum tratamento que, convincentemente, reduza a morbidade e mortalidade destes doentes.^[22] Utilizam-se os diuréticos para controlar a retenção de água e sódio e aliviar a fadiga e o edema, como na IC sistólica, contudo dá-se primazia ao tratamento

adequado da hipertensão e da isquemia miocárdica (sintomas presentes neste tipo de IC). Contudo, e com base em dois pequenos estudos ^[34,35], o bloqueador do canal de cálcio (BCC) verapamil, pode melhorar a capacidade de exercício, tendo, ainda, algum efeito no controlo da frequência ventricular e no tratamento da hipertensão e isquemia miocárdica. Os B β também podem ser usados.

2.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os tratamentos cirúrgicos são, sem dúvida, aqueles que a longo prazo obtêm melhores resultados e são indicados numa variedade de situações cardíacas, não só para IC. Contudo, a sua eficácia também se baseia na eleição de candidatos adequados para os procedimentos. Independentemente do problema, e excluindo as exceções, os doentes têm, geralmente, uma idade igual ou inferior a 60 anos ^[22], para que possam beneficiar durante o maior tempo possível da melhoria de qualidade de vida. No caso de pessoas mais idosas, os procedimentos também estão disponíveis, contudo, e tendo em conta as co-morbilidades e problemas derivados da idade, os sistemas de saúde não conseguem garantir a melhor solução para todos os doentes pelos custos que isso acarreta. De seguida serão abordados, de forma sucinta, alguns destes procedimentos cirúrgicos. ^[21]

-Revascularização coronária: está indicado no alívio da angina de peito em doentes de IC sistólica e diastólica, reduzindo a probabilidade de eventos cardíacos e consequente hospitalização e a mortalidade geral. ^[22]

-Reconstrução ventricular: o tecido cicatrizado é removido, permitindo modelar de forma fisiológica o volume e forma do VE. O benefício deste procedimento ainda não é claro e não é recomendado, a não ser em casos muito específicos. ^[22]

-Cirurgia valvular: como descrito anteriormente, as doenças valvulares podem causar ou agravar a IC. Há vários tipos de cirurgias, consoante a válvula (ou válvulas afetadas), contudo deve-se estudar a tensão arterial do doente, a sua fração de ejeção e o estado da válvula, para além da idade, sintomas e problemas auriculares. ^[22]

-Suporte circulatório mecânico (MCS): apesar de ser uma expressão, não é um processo único, envolvendo várias tecnologias que visam providenciar apoio de curta ou longa duração ao doente com IC (sintomática ou assintomática), geralmente num estágio final

da doença. Contudo, também é utilizado para fazer a ponte para doentes indicados para transplante, ou em vias de serem avaliados, desde que o tratamento farmacológico não seja eficaz e estejam em risco de vida. Também é utilizado após o transplante, no período de recuperação. ^[22]

-Transplante cardíaco: é aceite para tratamento de IC de último estágio, com sintomas severos, com prognóstico grave em que já não existam alternativas de tratamento. É consensual que, desde que se sigam os critérios de seleção rigorosamente, aumenta significativamente a sobrevivência, capacidade de exercício, qualidade de vida e o regresso a uma vida ativa comparado com o tratamento convencional. ^[22] O problema advém, sobretudo, dos muitos desafios que limitam a efetividade: falta de doadores e complicações derivadas da terapia imunossupressora a longo prazo (infecção, rejeição do transplante, falência renal...). Um estudo realizado no ano 2002, em Portugal, demonstra que a realidade da transplantação do ponto de vista estatístico ainda estava muito aquém da realizada noutros países da Europa, em que por cada milhão de habitantes havia 10 transplantados. Para que estes números se verificassem em Portugal, teria de haver cerca de 100 transplantes por ano, porém em 1999 foram apenas realizados 12 e no período de 1986 até 1999 um total de 174 doentes receberam um transplante cardíaco. Contudo, de acordo com o estudo EPICA, já referido, estima-se que existam, em Portugal, entre 17000 a 21000 potenciais candidatos a avaliação pré-transplante. ^[35] Os especialistas atribuem esta falha mais à falta de infraestruturas para o apoio ao transplante e aos doentes transplantados e, também, à falta de equipas integradas de vários profissionais de saúde especializadas em transplantação do que propriamente à falta de doadores. ^[36]

2.4 CO-MORBILIDADES E POLIMEDICAÇÃO

A gestão das co-morbilidades na IC é importante por várias razões: em primeiro lugar, podem afetar o tratamento de IC (por exemplo, não será possível utilizar um IECA num doente com disfunção renal); segundo, os fármacos utilizados para tratar as co-morbilidades poderão provocar um agravamento da doença (por exemplo, AINEs - para a artrite); os fármacos para as co-morbilidades podem interagir com os fármacos para a IC (B β e agonistas β para Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica - DPOC) e, finalmente, a maioria das co-morbilidades estão associadas com agravamento da situação clínica e podem ser indicadores

de um prognóstico grave (por exemplo, diabetes). No caso dos idosos, em que quase sempre há alguma co-morbilidade presente, seja por efeito da própria idade ou não, torna-se importante reconhecer os problemas de modo a garantir que a polimedicação não se torne um problema pior do que a própria doença. [8,22]

2.4.1 Principais co-morbilidades dos idosos com IC

-Anemia: é comum, na IC, sobretudo em mulheres idosas e hospitalizadas, devendo ser corrigida logo que detetada. [9,22]

-Angina: os B β são efetivos para tratar a angina e a IC e vários outros fármacos têm sido estudados, contudo alguns não são indicados para IC sistólica (podendo ser usados na diastólica), podendo ser preferível um “bypass” das coronárias. [22]

-Caquexia: um processo generalizado de perda de massa corporal (em vários tecidos) e que ocorre em cerca de 10-15% dos doentes com IC, associado a agravamento da doença e hospitalização. As suas causas não são claras, no entanto podem incluir má nutrição, má absorção, resistência hormonal e ativação imunitária inflamatória. O tratamento pode passar por estimulantes do apetite, exercício físico e agentes anabólicos (insulina, esteroides) associados a suplementos alimentares, apesar de o seu benefício não estar provado. [9,22]

-Cancro: alguns agentes quimioterapêuticos podem causar ou agravar a disfunção do VE, no caso de IC sistólica; devendo, se possível, interromper o tratamento e iniciar tratamento padrão para IC. [9,22]

-Depressão: é comum, sobretudo nos idosos, associada a uma série de fatores sociais (isolamento, falta de atividade...) e está associada a um agravamento da doença e do prognóstico. Intervenção psicossocial, para além de tratamento farmacológico adequado são a melhor abordagem (como inibidores da recaptção de serotonina em vez de antidepressivos tricíclicos, que podem causar hipotensão, arritmias e consequente agravamento da IC). [9,22]

-Diabetes: apesar de a maioria dos fármacos poder ser utilizada com grau de segurança elevado é uma condição metabólica associada a agravamento da doença e um mau prognóstico. A metformina não deve ser utilizada em doentes com disfunção renal ou hepática, mas tem sido usado largamente e com segurança noutros doentes de IC. [9,22]

-Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC): associa-se a asma e pode causar dificuldades no diagnóstico e no tratamento, pois os B β são contra-indicados na asma, mas não na DPOC. Os corticosteroides orais causam retenção de água e sódio, podendo agravar o quadro de IC, mas aparentemente contorna-se este problema se forem inalados. [9,22]

-Gota: a gota e a hiperuracémia são comuns na IC e podem ser agravadas pelo tratamento com diuréticos. Os inibidores da xantina oxidase podem ser usados, apesar da sua segurança na IC ser desconhecida. As crises agudas devem ser combatidas com colquicina, em vez de AINEs. [9,22]

-Hipertensão: apesar de ser um fator de risco, a terapia anti-hipertensiva reduz a incidência de IC, contudo os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) inotrópicos negativos (diltiazem, verapamil) não devem ser usados para tratar hipertensão no caso de IC sistólica. [9,22]

-Obesidade: fator de risco que também dificulta o diagnóstico, pois causa dispneia, intolerância ao esforço e inchaço dos membros inferiores. No entanto, é mais comum na IC diastólica. [9,22]

2.5 DIGOXINA: UM CASO CONTROVERSO

O próximo capítulo centrar-se-á no papel da digoxina nesta doença. Apesar de ser usado há vários séculos para tratar várias perturbações cardíacas, o seu uso generalizado na IC é ainda controverso e, tanto os profissionais na prática clínica, como as diretrizes da European Society of Cardiology tendem para uma abordagem cautelosa no que diz respeito a este fármaco. O próximo capítulo aborda a origem da sua utilização, os seus mecanismos de ação, sobretudo no idoso e os vários estudos atuais que defendem o seu uso.

3 A Digoxina

3.1 UM POUCO DE HISTÓRIA

A digoxina, enquanto composto, só ganhou o estatuto de medicamento no século XIX, contudo a sua utilização vem de tempos imemoriais, havendo evidência dos egípcios utilizarem certas plantas com efeitos cardioativos. ^[36] Os derivados da planta *Digitalis purpurea* L., descrita pela primeira vez em 1775, eram já, 10 anos depois, recomendados medicamente para arritmias, edema e melhoria da função cardíaca, contudo a disparidade de resultados (devido à dosagem não ser padronizada e ao facto de o próprio método de extração não ser fiável) levou vários médicos, botânicos e químicos a dedicarem-se à investigação dos princípios ativos. ^[37] As primeiras tentativas para isolar o princípio ativo foram feitas em França, cerca de 1820, contudo só em 1875 Oswald Schmiedeberg conseguiu, pela primeira vez, obter cristais de digitoxina, isolando o principal glicosídeo cardiotónico das folhas de *Digitalis* e modificando o método previamente utilizado pelo colega francês Claude Nativelle. ^[36] O composto puro foi obtido em 1925 por Adolf Windaus, e nesta década também se descobriu a aglicona digitoxigenina, com fraca atividade cardiotónica e cuja estrutura foi desvendada por Walter Jacobs e colegas. Contudo, foi apenas em 1962 que toda a estrutura do resíduo glicosídeo foi conhecida e, assim, toda a molécula de digitoxina. Na década de 20 descobriu-se, também, que as folhas de *Digitalis lanata* Ehrhart tinham maior atividade fisiológica que a *D. purpurea*, o que levou ao isolamento da digoxina por Sydney Smith. A digoxina, pelas suas características, que serão abordadas de seguida (como o facto de não se ligar tão fortemente às proteínas ou a “clearance” ser mais rápida), tornou-se o digitálico padrão, que ainda é utilizado hoje em dia. ^[36]

3.2 *Digitalis lanata* Ehrhart

Esta planta (Figura 3.1) é conhecida, em Portugal, como dedaleira.



Figura 3.1: *Digitalis lanata* (retirado de <http://www.palantircats.co.uk/gflo.html>)

Taxonomicamente, pertence ao reino Plantae, ordem Lamiales, família Plantaginaceae e género *Digitalis*; é originária do centro e sudeste europeu, onde abunda o solo calcário. A espécie usada para extração provém unicamente do cultivo, sobretudo na Holanda e França. ^[38] A parte da planta utilizada para a extração são as folhas (Figura 3.1) que devem ser secas à temperatura mais baixa possível e com ventilação intensa, de modo a não destruir os heterósidos. Deve armazenar-se o composto ao abrigo da luz, em atmosfera seca. ^[38]

Há vários compostos que se podem extrair das folhas das plantas do género *Digitalis*, sendo os principais flavonoides, antraquinonas, triterpenos e heterósidos cardiotónicos. ^[39]

Os heterósidos cardiotónicos são os compostos ativos do género *Digitalis*, de núcleo esteróide, designando-se desta forma pela sua ação no coração. Existem mais de 30 destes compostos, extraídos de *D. purpurea* e *D. lanata*, contudo, os principais, continuam a ser a digitoxina e a digoxina, não havendo nenhum composto comercial sintético disponível. ^[40]

Existem 3 grupos de heterósidos cardiotônicos, consoante a estrutura da genina: os derivados da digitoxigenina, da gitoxigenina e da gitaloxigenina ou 16-formilgitoxigenina. A mesma genina pode encontrar-se em heterósidos diferentes consoante o número e a natureza das oses das suas cadeias glucídicas. Os heterósidos podem, por hidrólise parcial, originar heterósidos secundários. ^[41] É no grupo hidroxilo ligado ao C-3 da genina que se liga a parte osídica, geralmente oligosídica. As oses podem ser a glucose, metilpentoses (L-ramnose), ou desoxi-2-oses (didesoxi-2,6-D-ribo-hexose também conhecida por digitoxose). ^[38]

Nas folhas de *D. lanata* podem extrair-se muitos heterósidos cardiotônicos, mas os mais importantes são os lanatósidos A, B, C, D e E. ^[38]

- ✓ **Série A, B e E:** presentes na folha da planta têm como genina a digitoxigenina, gitoxigenina e gitaloxigenina (Fig. 3.2), respetivamente. Na série A, a genina está ligada a um oligósido constituído por 2 digitoxoses, 1 acetildigitoxose e 1 glucose. O heterósido secundário também conhecido por acetildigitoxina não tem a glucose na cadeia osídica. Na série B, os heterósidos primários são constituídos pela genina que está ligada a um oligósido constituído por 2 digitoxoses, 1 acetildigitoxose e 1 glucose. O heterósido secundário também conhecido por acetilgitoxina não tem a glucose na cadeia osídica. Na série E, os heterósidos primários são constituídos por 2 digitoxoses, 1 acetildigitoxose e 1 glucose. Os heterósidos também conhecidos por acetilgitaloxina não têm a glucose na cadeia osídica. ^[38]

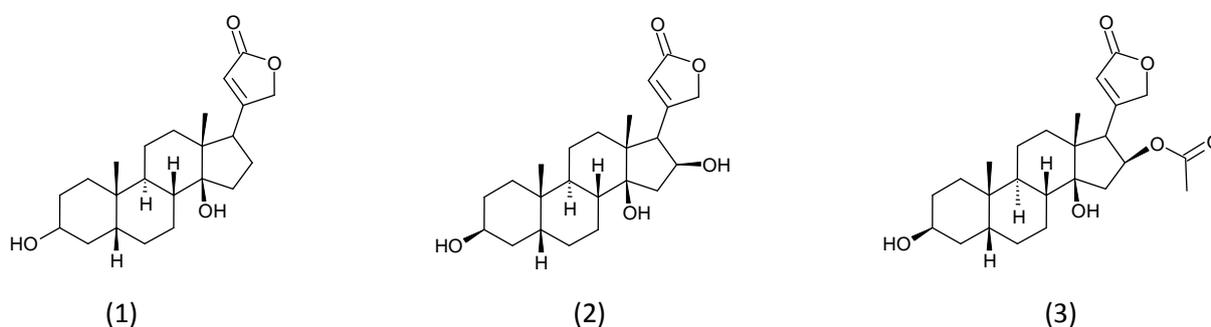


Figura 3.2: Estruturas de digitoxigenina (1), gitoxigenina (2) e gitaloxigenina (3).

- ✓ **Série D:** nesta série, a genina é diginatigenina (Fig. 3.3). No heterósido primário, a genina está ligada a 2 digitoxoses, 1 acetildigitoxose e 1 glucose. O heterósido secundário também conhecido como acetildiginatina. Quando a genina está ligada a 3 digitoxoses, o heterósido designa-se por diginatina.
- ✓ **Série C:** nesta série, a genina é a digoxigenina (Fig. 3.3). No heterósido primário, a genina está ligada a 2 digitoxoses, 1 acetildigitoxose e 1 glucose. O heterósido secundário também conhecido como acetildigoxina não tem glucose. Ainda nesta série encontra-se a digoxina em que a genina está ligada 3 digitoxoses e que é obtida por hidrólise alcalina da acetildigoxina. [38]

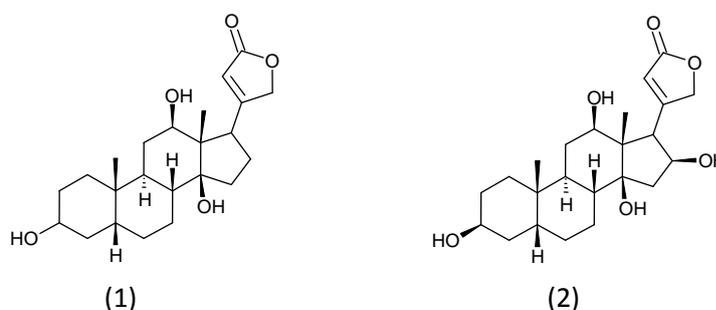


Figura 3.3: Estruturas de digoxigenina (1) e diginatinin (2).

3.3 PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

A digoxina aumenta a contractilidade do miocárdio por ação direta. Este efeito é obtido com doses consideravelmente baixas, mesmo no miocárdio normal, embora sem qualquer benefício fisiológico. A principal ação da digoxina é a inibição específica da adenosina trifosfatase sódio-potássio (ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$) do cardiomiócitos, alterando assim a atividade de troca sódio-potássio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$); esta alteração iônica distribuída pela membrana, resulta num aumento do influxo do íon cálcio causando um aumento da disponibilidade de cálcio no momento da excitação-contração. A potência da digoxina poderá ser aumentada consideravelmente se a concentração de potássio extracelular for baixa; a hipercalemia provocará o efeito oposto. [42]

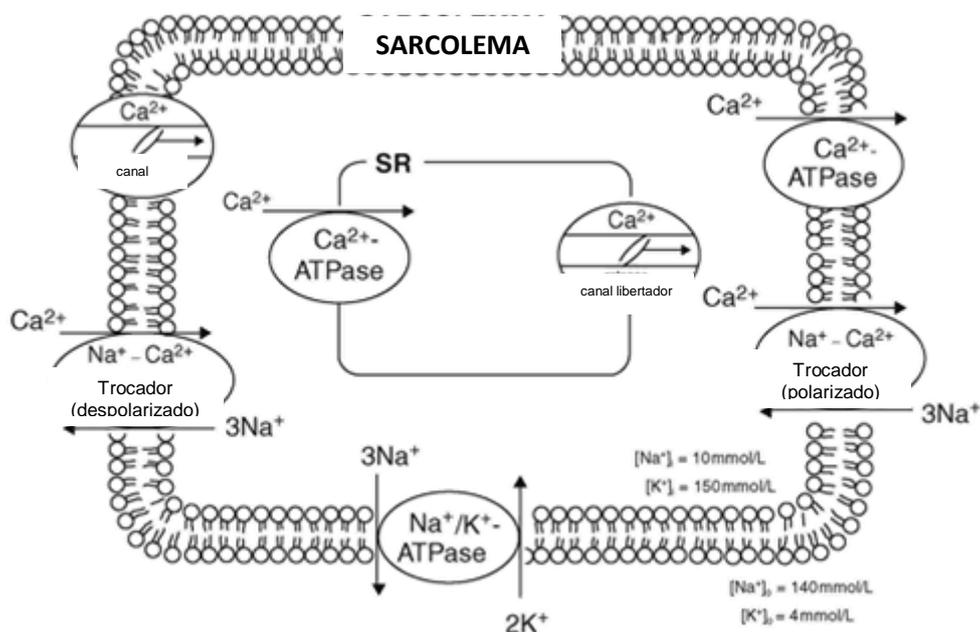


Figura 3.4: Mecanismo de ação da digoxina no sarcolema (adaptado de Lelie⁴⁴)

A digoxina exerce o mesmo efeito fundamental de inibição do mecanismo de troca Na^+/K^+ nas células do sistema nervoso autónomo, estimulando-as a exercer atividade cardíaca indireta. Os aumentos nos impulsos vagais eferentes resultam numa redução do tónus simpático e diminuição da taxa de condução do impulso através da aurícula e nódulo aurículo-ventricular. Assim, o principal efeito benéfico da digoxina é a redução do ritmo ventricular. A interação entre a atividade direta e indireta controla a resposta circulatória total. Na presença de algumas arritmias supraventriculares, o atraso na condução AV mediada neurogenicamente é de particular importância.^[43]

O nível de ativação neuro-hormonal que ocorre em doentes com insuficiência cardíaca está associado a deterioração clínica e a risco aumentado de morte. A digoxina reduz a ativação dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina, independentemente das suas ações inotrópicas, podendo influenciar favoravelmente a sobrevivência.^[43]

A sua ação farmacológica é, então, justificada por três parâmetros:

- aumenta o tónus vagal (efeito central), levando a uma resposta ventricular lenta em doentes com fibrilhação atrial;

- reduz o tónus simpático, principalmente em situações em que este se encontra anormalmente elevado, como na insuficiência cardíaca (mediada por ação vagotónica e efeitos diretos);

- tem ação inotrópica positiva que leva ao aumento da força e velocidade de contração do miocárdio sem aumento do consumo de oxigénio, aumento do fluxo cardíaco, diminuição da frequência e, indiretamente diminuição da resistência arterial. ^[38]

3.4 PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

-Absorção: a administração intravenosa de uma dose de carga origina efeito farmacológico apreciável em 5 a 30 minutos e o efeito máximo atinge-se em 1 a 5 horas. Após administração oral, a digoxina é bem absorvida a partir do estômago e intestino delgado superior (jejuno), contudo, quando administrada após as refeições, a taxa de absorção é mais lenta, embora a quantidade total de digoxina absorvida permaneça geralmente inalterada. No entanto, se administrada com refeições ricas em fibra, a quantidade absorvida após uma dose por via oral, pode ser reduzida. Por via oral, obtêm-se os efeitos iniciais em 0,5 - 2 horas, atingindo o máximo entre as 2 e 6 horas. A biodisponibilidade por administração oral de comprimidos (Lanoxin®) é, aproximadamente, 63 %. ^[42]

-Distribuição: a distribuição inicial da digoxina do compartimento central para o periférico ocorre geralmente em 6 a 8 horas, após a qual se verifica uma diminuição mais gradual da concentração sérica de digoxina, dependendo da sua eliminação orgânica. Apresenta um elevado volume de distribuição, indicando extensa ligação aos tecidos (ainda assim, muito inferior ao volume da digitoxina). As concentrações mais elevadas de digoxina verificam-se no coração (em média cerca de 30 vezes maiores que na circulação sistémica), fígado e rim. Embora a concentração no músculo-esquelético seja muito inferior, este compartimento deverá ser considerado, pois representa 40% do peso corporal total. Da pequena proporção de digoxina em circulação no plasma, cerca de 25 % está ligada às proteínas (para comparação, da proporção da digitoxina em circulação, 97% liga-se às proteínas). ^[42]

-Metabolização: os principais metabolitos da digoxina são a dihidrodigoxina e a digoxigenina.

-Eliminação: A principal via de eliminação é a excreção renal do fármaco inalterado. A digoxina é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) que, como proteína de efluxo da membrana apical dos enterócitos, pode limitar a absorção da digoxina. A gp-P presente nos túbulos renais proximais aparenta ser um importante fator na eliminação renal da digoxina. Após administração intravenosa a voluntários saudáveis, cerca de 60 a 75 % da dose de digoxina é recuperada inalterada na urina, durante um período de 6 dias. A depuração total da digoxina demonstrou estar diretamente relacionada com a função renal, pelo que a redução percentual diária é em função da depuração da creatinina, a qual poderá ser calculada a partir da concentração da creatinínemia estável. As depurações, total e renal, da digoxina observadas numa população controlo saudável, são de 193 ± 25 ml/min e de 152 ± 24 ml/min, respetivamente. Numa pequena percentagem de indivíduos, a digoxina administrada oralmente é convertida em produtos de redução cardioinativos (produtos de redução da digoxina ou PRDs) pela microbiota intestinal do trato gastro-intestinal. Nestes indivíduos cerca de 40% da dose pode ser excretada na urina como PRD. As depurações renais dos dois metabolitos principais, dihidrodigoxina e digoxigenina, observadas foram de 79 ± 13 ml/min e 100 ± 26 ml/min, respetivamente. No entanto, na maioria dos casos, a principal via de eliminação da digoxina é por excreção renal do fármaco inalterado. Como a maior parte do fármaco está mais ligado aos tecidos do que em circulação sanguínea, a digoxina não é efetivamente removida durante o “bypass” cardiopulmonar. O tempo de semi-vida de eliminação terminal da digoxina em doentes com função renal normal é de 30 a 40 horas, sendo mais prolongada em insuficientes renais, e cerca de 100 horas em doentes anúricos. ^[42]

3.5 DIGOXINA E O IDOSO

Não é surpreendente que os idosos sejam um grupo indicado como especial ou de risco quando se trata da administração de medicamentos. A verdade é que, com o avançar da idade, a deterioração das funções vitais e fisiológicas é inevitável e podem fazer-se vários esforços para a atrasar o mais possível, mas sem a poder parar. A idade é algo inevitável. As próprias recomendações da digoxina alertam que, esta, poderá piorar a situação de arritmias, precipitadas por toxicidade (mesmo que a dose seja controlada) ou bradicardia. A sua administração nas condições de pós enfarte (sendo a idade um fator de risco para que este ocorra, assim como outros problemas cardiovasculares) deve ser cuidadosa, apesar de não estar contra-indicada. ^[42,45]

Praticamente todas as co-morbilidades apresentadas anteriormente constituem fator para se dar maior importância ao facto de se administrar digoxina a um idoso: seja pela polimedicação, que poderá conduzir a interações medicamentosas nocivas para o doente, ou pela diminuição das funções fisiológicas do doente como a função renal, hepática e cardíaca. A lista de medicamentos que apresentam interação com a digoxina (podendo aumentar ou diminuir a sua concentração sérica) é vasta e será abordada no próximo capítulo.

4 Toxicidade da Digoxina

4.1 USO DA DIGOXINA NA IC

O potencial terapêutico da digoxina em questões cardiovasculares já é reconhecido há mais de 200 anos, contudo o seu estudo ativo ganhou maior importância a partir da segunda metade do século XX. Inicialmente foi indicado, juntamente com os diuréticos, como tratamento de primeira linha da IC, pelo seu efeito na estabilidade clínica no doente e na melhoria da capacidade ao exercício. ^[38] Quando surgiram novas opções terapêuticas, o estudo da digoxina intensificou-se e permanece controverso até hoje: se por um lado os seus efeitos no controlo da doença são inegáveis, os seus mecanismos de toxicidade a longo prazo só recentemente constituíram preocupação. Um dos primeiros grandes estudos acerca da digoxina (DIG: The Digitalis Investigation Group ^[31], 1997), centrou-se, precisamente, no efeito da digoxina sobre a mortalidade e morbidade de doentes com IC. O estudo aleatório, duplamente cego, contou com um total de 6800 doentes com IC sistólica, com FE <ou igual a 45% e com ritmo sinusal normal, divididos em 2 grupos (placebo e digoxina), juntamente com diuréticos e IECAs; o seguimento destes doentes foi feito, em média, durante 37 meses, com análises às 4 e 16 semanas após o início do estudo e depois de 4 em 4 meses. O principal objetivo foi estudar a mortalidade e, secundariamente, a mortalidade por causas cardiovasculares, a morte por agravamento da IC e a hospitalização por outras causas, particularmente toxicidade induzida por digoxina. ^[31]

Os resultados relativamente à mortalidade demonstraram não haver uma diferença significativa entre o grupo do placebo e o grupo da digoxina, no entanto, no respeitante à mortalidade por agravamento da IC, o grupo da digoxina obteve melhores resultados, com uma taxa de mortalidade menor que a do grupo placebo, evidenciando o seu efeito na manutenção da qualidade de vida. Relativamente às hospitalizações por agravamento da IC, o grupo da digoxina teve uma taxa assinalavelmente menor, evidenciando o seu efeito na prevenção da deterioração cardíaca. Apesar disto, os benefícios da digoxina parecerem ser maiores em doentes de alto risco: os com menor FE, cardiomegalia e incluídas nas classes

funcionais da NYHA III e IV, evidenciando a sua utilidade nos últimos estadios da doença.
[38]

Relativamente à toxicidade, naturalmente o grupo da digoxina registou mais casos de suspeita que o grupo placebo, sendo que cerca de 17% do grupo necessitou de hospitalização; as causas mais comuns foram fibrilhação ventricular ou taquicardia. [38]

O estudo concluiu que apesar de a digoxina não ter efeito na mortalidade geral, integrada num plano terapêutico com diuréticos e IECAs, tem algum efeito na prevenção do agravamento da IC, diminuindo o risco de hospitalização e o risco de morte por agravamento de IC. Em suma, a digoxina, num tratamento prolongado, tem a capacidade de reduzir a frequência das hospitalizações, mas não afeta a sobrevivência. [31] Num sub-estudo do DIG [46], de 2003, foi reportado o efeito da digoxina na qualidade de vida e capacidade funcional em 569 doentes (298 com digoxina e 291 com placebo) do estudo anterior, recorrendo a um questionário e a uma prova de esforço de 6 minutos. É importante referir que estes doentes tinham FE superior a 45%, IC há menos tempo que a média do estudo DIG (10 meses contra 18) e foram avaliados aos 4 e aos 12 meses. Relativamente ao questionário, não houve grandes diferenças entre os dois grupos, pois ambos apresentaram melhorias (apesar de em diferentes pontos do questionário) o que levou os responsáveis pelo estudo a questionarem-se qual a importância da digoxina no controlo de sintomas em IC sistólica; contudo, houve, apesar de pequena, uma melhoria estatisticamente assinalável na qualidade do exercício da prova de esforço no grupo da digoxina, reforçando a convicção da sua utilidade neste ponto particular. [46]

O DIG, historicamente, é relevante pois foi o primeiro grande estudo a abordar a questão da toxicidade, ou pelo menos, do efeito da digoxina a longo prazo em doentes num regime de tratamento indicado para IC, tornando-o uma referência para todos os estudos posteriores. Porém, um dos estudos precursor do DIG (RADIANCE) centrou-se no efeito da interrupção do tratamento com digoxina em doentes com IC crónica tratados com IECAs [45], questionando a sua utilidade para a melhoria do quadro clínico. Este estudo, apesar de pequeno, contou com a participação de 178 doentes (classes funcionais II e III da NYHA), com IC sistólica e FE <ou igual a 35%, com ritmo sinusal normal e clinicamente estáveis tratados com digoxina, diuréticos e IECAs, sendo divididos em 2 grupos: um que continuou a tomar digoxina e outro a que foi atribuído o placebo, durante 12 semanas. Apesar de já haver evidências da efetividade do fármaco no sentido de alívio de sintomas e tolerância ao

exercício em doentes com ritmo sinusal normal e função sistólica alterada, a questão colocada é se a digoxina tem lugar num esquema terapêutico em que os IECAs estão incluídos, já que estes permitem obter benefícios clínicos e hemodinâmicos superiores aos obtidos com digoxina e, ao contrário desta, reduzem o risco de morte.^[45] Os resultados demonstram que o agravamento da IC, a ponto de requerer hospitalização e, em 25% dos casos, tratamento adicional, verificou-se em 23 doentes que receberam o placebo, mas apenas em 4 dos que receberam a digoxina, sendo que o risco de agravamento foi maior no grupo placebo. No geral, os doentes que continuaram a receber digoxina permaneceram clinicamente estáveis durante as 12 semanas do estudo. A principal conclusão é que, apesar de todos os aparentes benefícios clínicos da digoxina, a interrupção do tratamento acarreta riscos consideráveis para os doentes com IC crónica e função sistólica alterada, mesmo para aqueles com sintomas moderados, clinicamente estáveis e cujo tratamento engloba diuréticos e IECAs. Apesar de este estudo ser de 1993, a questão não perdeu pertinência e, Adams *et al*^[47], tentaram relacionar a concentração sérica de digoxina (CSD) e a eficácia clínica da digoxina em doentes com IC sistólica, tendo como base o estudo RADIANCE, já referido, e o estudo PROVED.^[48] Até esta altura, nunca se tinha demonstrado qual a CSD ideal para comprovada eficácia clínica e toxicidade mínima ou aceitável, permanecendo a questão controversa, pois alguns trabalhos prévios estabeleciam que maiores CSD tinham um efeito mais positivo na função ventricular esquerda^[49], mas estudos mais recentes indicavam que os efeitos ocorriam mesmo com doses baixas de digoxina e que o aumento de CSD não acrescentava benefícios neurohormonais^[50]. Os doentes, após integrarem o estudo e até lhes ser atribuída a digoxina ou o placebo, foram monitorizados relativamente a capacidade de exercício, medicação (diuréticos, IECAs e digoxina) e o nível sérico de digoxina até atingirem uma CSD entre 0,9 e 2,0 ng/ml. A dose média de digoxina foi de 0.37 ± 0.01 mg/dia até à atribuição do placebo ou continuação da digoxina. Os resultados foram categorizados em 3 subgrupos, consoante a CSD, baixa, moderada e elevada ($\leq 0,9$ ng/ml, $>0,9-1,2$ ng/ml e $>1,2$ ng/ml, respetivamente). Os resultados obtidos mostraram que, apesar de os doentes que continuaram com digoxina terem maiores benefícios relativamente à capacidade de exercício e ao agravamento da IC face aos que a descontinuaram, a CSD não se correlacionava diretamente com o disposto, já que os doentes com uma concentração baixa ($\leq 0,9$ ng/ml) tinham obtido um risco semelhante de falha no tratamento, capacidade de exercício comparável na prova de esforço) e igual manutenção da FEVE do que os doentes com CSD elevadas. Este estudo evidencia a eficácia da digoxina em baixas doses, contribuindo para, pelo menos, reduzir os casos de toxicidade. Do ponto de vista terapêutico, e como já referido, a morte súbita, causada

frequentemente por arritmia ventricular galopante, continua a ser um dos principais problemas por resolver na IC; as terapias inotrópicas (como a digoxina) têm sido associadas ao aumento do risco de mortalidade numa relação dose-dependente e há dados que associam CSD >1 ng/ml com toxicidade por digoxina ^[51] e Williamson *et al*^[52] indica que CSD>2,0 ng/ml ainda ocorrem com alguma frequência (9,3%) na prática clínica. Rathore *et al* ^[53] também apresenta resultados semelhantes, com base no estudo DIG, indo mesmo mais longe ao sugerir que, a curto e médio prazo, os grupos com CSD mais baixas têm uma menor taxa de mortalidade geral e hospitalização que aqueles com maiores CSD.

Resumindo, há forte evidência de que CSD, geralmente, consideradas baixas são, de facto, efetivas em doentes com IC sistólica e que as doses de digoxina necessárias para obter uma concentração sérica $\leq 0,9$ ng/ml estarão associadas a uma redução da toxicidade e a efeitos clínicos favoráveis ao doente. ^[52,53] Os efeitos da digoxina na IC continuam a ser estudados extensamente, contudo o aparecimento de novos fármacos de comprovada utilidade na melhoria da qualidade de vida, no aumento do tempo de sobrevida e na redução das re-hospitalizações ^[54] justificam que, hoje em dia, já não seja a primeira linha de tratamento da IC como era há 50 anos, porém o seu papel no tratamento desta doença permanece “a controvérsia continuada mais antiga da história do medicamento” ^[55]

4.2 MECANISMOS DE TOXICIDADE

De acordo com o Prontuário Terapêutico, a dose de manutenção recomendada de digoxina, para a IC em adultos, é 0,125-0,5 mg/dia oral (sendo a dose de digitalização 0,75-1,25 mg). Como qualquer medicamento, pode provocar reações adversas sendo os mais comuns náuseas, vômitos, anorexia e diarreia, contudo, estes dois últimos, podem ser também indicadores de intoxicação digitalica, situação de risco que se torna mais grave quanto mais comprometido estiver o equilíbrio hidroelectrolítico, sendo importante corrigir a desidratação e a hipocalémia. O facto de este fármaco ter uma pequena margem de segurança e inúmeras interações com outros medicamentos torna necessário o acompanhamento farmacoterapêutico destes doentes assim como a monitorização das funções cardíaca e renal. ^[56]

A digoxina é um inotrópico positivo fraco que aumenta indiretamente a disponibilidade de cálcio para os elementos contráteis das miofibrilhas inibindo a ATPase Na^+/K^+ . ^[57] A inibição desta, resulta num aumento do Na^+ intracelular que, por sua vez, faz

com que o trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ aumente os níveis intracelulares de Ca^{2+} . Em concentrações elevadas ou tóxicas de digoxina, a capacidade de armazenamento de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático fica saturada, originando uma liberação espontânea e recaptação de Ca^{2+} . A sobrecarga de Ca^{2+} associada à bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, causa um movimento interno de Na^+ e Ca^{2+} durante a diástole, o que resulta em pequenas despolarizações elétricas designadas de pós-despolarizações. [58,59] Estas oscilações podem alcançar o limiar, rápida e repetitivamente, e causar impulsos elétricos e/ou acionar processos de reentrada. O processo de pós-despolarização é impulsionado indiretamente pelo excesso de Ca^{2+} ou seja, é uma extensão da ação inotrópica da digoxina. [60, 61]

Metabolicamente, a digoxina é um substrato da gp-P, uma bomba de transporte de membrana que está presente não só no intestino, mas também em muitos outros órgãos do sistema nervoso central e nos rins. A gp-P modula a absorção oral da digoxina, além da sua excreção renal e movimento através da barreira hemato-encefálica. [62] O mecanismo descrito para interações medicamentosas com a digoxina pode, em muitos casos (por exemplo, quinidina, verapamil e amiodarona), ser atribuído à inibição da gp-P [63,64]. Ao inibir a gpP, estes agentes aumentam as concentrações séricas de digoxina, aumentando sua absorção intestinal e diminuindo a depuração renal. [65]

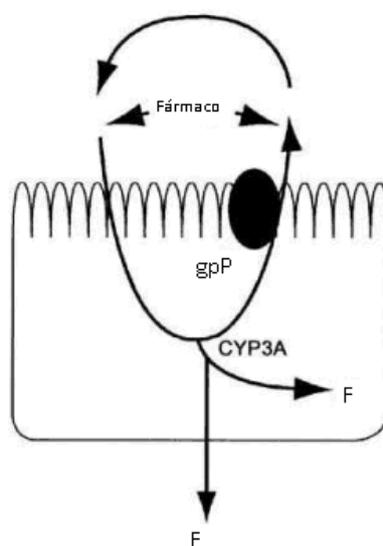


Figura 4.1: Glicoproteína-P na absorção intestinal dos fármacos (adaptado de http://www.farmacovigilanza.org/corsi/de_sarro3/corso2_frame.htm)

O tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) da digoxina, no plasma, é de cerca de 36 horas em doentes com função renal normal, mas pode ser de 4-6 dias em doentes com insuficiência renal grave

e, portanto, sem a intervenção adequada, os efeitos tóxicos podem persistir por vários dias ou semanas. No caso de intoxicações agudas e ingestões massivas de digoxina, o $t_{1/2}$ encurta para 10-25 horas. Os níveis não se equilibram rapidamente devido à absorção variável e à consequente distribuição pelos tecidos. Como já foi referido, no passado, a janela terapêutica situava-se entre os 0,8-2,0 ng/ml, com episódios de toxicidade, mais comumente, acima deste nível, apesar de haver uma janela de sobreposição relativamente alargada entre concentrações terapêuticas e tóxicas (pois há registos de episódios de toxicidade com CSD de 1,0 ng/ml).^[66,67]

Atualmente, enquanto o valor superior do intervalo (geralmente sendo 2,6 ng/ml considerado o limite superior, nas intoxicações agudas e até 6 ng/ml nas intoxicações crónicas) ainda auxilia o diagnóstico de toxicidade por digoxina, as concentrações entre 0,5-0,9 ng/ml, (ou seja, cerca de metade das concentrações que no passado eram desejáveis) são as recomendadas nos doentes com IC, enquanto intervalo terapêutico.^[65]

4.2.1 Diagnóstico Toxicológico

A intoxicação digitálica comporta manifestações cardíacas e extracardíacas e pode ser causada tanto por uma ingestão aguda (*overdose*) ou por uma desregulação metabólica que faz com que a dose regular se torne tóxica (representa cerca de 5% dos casos de intoxicação digitálica). Em 80% dos episódios tóxicos observados, a anorexia e a diarreia são sintomas precoces de toxicidade que se pode refletir através de náuseas e vômitos, diretamente relacionados com a concentração plasmática de digoxina. As concentrações elevadas de digoxina podem também afetar a visão, e entre 25 a 67 % dos doentes têm problemas neurológicos, principalmente cefaleias e tonturas, mas também nevralgias, sonolência, desorientação e alucinações. Outros sintomas de toxicidade por digoxina foram também descritos, como por exemplo: vasoconstrição arterial significativa, patologias musculares e da pele (causada pela hipersensibilidade a glicosídeos cardíacos), trombocitopenia grave (que desaparece durante um período de 7 dias após a suspensão da digoxina) e interferências com o metabolismo dos estrogénios, como resultado de similaridades estruturais com os metabolitos da digoxina.^[38,56]

As manifestações de toxicidade cardíaca causadas pela digoxina são caracterizadas por ritmos “anormais” e alterações na condução e englobam vários efeitos adversos que numa situação de toxicidade podem exacerbar-se e originar situações mais graves: bradicardia sinusal, bloqueios auriculoventriculares, extrassístoles supraventriculares e ventriculares. Estas últimas podem ser precursoras de formas mais graves de arritmias. A taquicardia sistólica auricular com bloqueio aurículo-ventricular sugere uma típica arritmia induzida por digitálico. Podem existir ritmos ectópicos como resultado de fenómenos de re-entrada e aumento no automatismo que pode conduzir a “flutter” auricular, fibrilhação auricular, batimentos ventriculares prematuros e taquicardia ventricular, sendo esta situação considerada grave. [38]

Salienta-se o facto destas manifestações de toxicidade serem reforçadas por fatores pré-existentes, tais como idade, miocardiopatias, a concentração plasmática dos digitálico, desidratação e hipercalemia. [68]

Clinicamente, os exames usados para confirmar o diagnóstico são os seguintes: níveis de digoxina, eletrólitos (já que a hipercalemia é comum na toxicidade aguda e, na crónica, hipocalémia e hipomagnésia), função renal e eletrocardiograma (ECG); a forma mais fiável para gerir o tratamento é monitorizar os níveis de digoxina e correlacioná-los com os níveis séricos de potássio do doente e com os resultados do ECG, pois nem sempre um nível de digoxina elevado resulta em toxicidade, já que esta resulta dos níveis intracelulares elevados e não dos níveis séricos; portanto a CSD não pode ser utilizada como único meio de diagnóstico de intoxicação digitálica. [67]

No caso de recém-nascidos ou crianças, estas raramente desenvolvem sintomas ou ECG anormais com CSD inferiores a 4-5 ng/ml e, nos casos em que não haja doença cardíaca, podem até tolerar doses muito elevadas (10 ng/ml) sem efeitos de toxicidade grave, podendo no entanto apresentar bradiarritmias ou atrasos de condução no ECG. Os níveis de digoxina que sejam observados em menos de 6 a 8 horas após a ingestão aguda refletem a distribuição inicial do fármaco, mas não os níveis tecidulares, não predizendo efetivamente ou necessariamente toxicidade, o que pode conduzir a um quadro de falso positivo. É importante para o diagnóstico que as CSD sejam obtidas tendo em conta a cronologia do evento (neste caso da ingestão, acidental ou não). [52]

4.2.2 Toxicologia Molecular

Como já foi referido, a digoxina liga-se à ATPase Na^+/K^+ do sarcolema, que catalisa um influxo de 2 iões K^+ e um efluxo de 3 iões Na^+ , contra os respetivos gradientes de concentração (através da hidrólise do ATP, que fornece energia). Esta ligação, promove a inibição da proteína, levando a um aumento de iões Na^+ intracelular e a uma estimulação do trocador de iões $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, aumentando, dessa forma, o Ca^{2+} intracelular. A saturação do retículo sarcoplasmático, devido à acumulação do Ca^{2+} , é responsável pelos efeitos da intoxicação digitálica. [68]

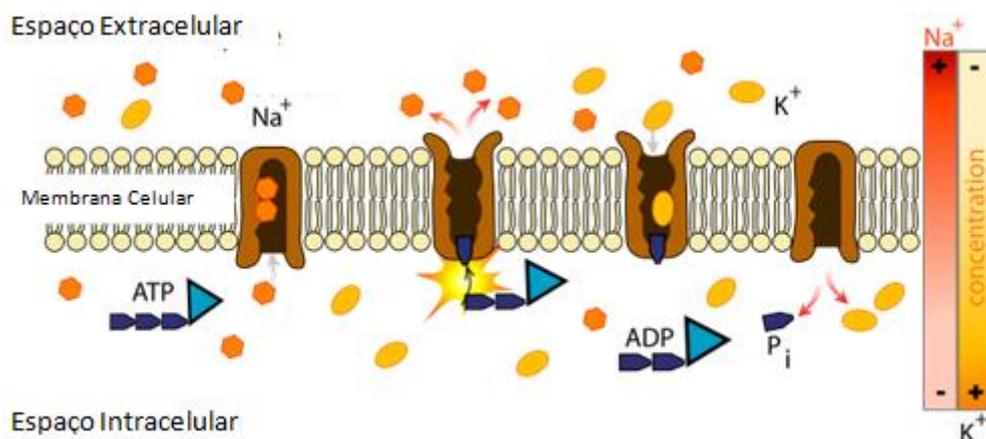


Figura 4.2: ATPase Na^+/K^+

(adaptado de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Scheme_sodium-potassium_pump-en.svg)

As propriedades farmacológicas das três principais isoformas da ATPase Na^+/K^+ cardíaca humana explicam o papel da hipocalémia nos efeitos tóxicos da digoxina. A proteína funcional é um heterodímero de subunidades α e β . A subunidade α engloba o local ativo da proteína e liga-se à digoxina, ao ATP, Na^+ e K^+ . As três isoformas têm a mesma afinidade aparente para a digoxina, no intervalo de concentrações terapêuticas e tóxicas, contudo esta afinidade varia de acordo com a concentração de potássio. Na presença de concentrações fisiológicas, ou regulares, as isoformas $\alpha 1$ e $\alpha 3$ exibem menor sensibilidade para a digoxina, já que o potássio exerce um efeito protetor. Por outro lado, a isoforma $\alpha 2$ permanece altamente sensível para os glicósidos cardíacos; além disto, esta isoforma liga-se rapidamente

à digoxina e liberta-a (alguns minutos), enquanto os meios-tempos de dissociação da digoxina das isoformas $\alpha 1$ e $\alpha 3$ são, respetivamente, 80 e 30 minutos. Assim, assume-se que, na presença de concentrações elevadas de digoxina, as isoformas $\alpha 1$ e $\alpha 2$ são inibidas e induzem efeitos tóxicos. [69] De facto, de acordo com James *et al* [70], uma redução de 50% da concentração da isoforma funcional $\alpha 2$ no coração leva a um efeito inotrópico semelhante aos dos digitálicos. No caso da isoforma $\alpha 3$, a mesma redução provoca hipocontractilidade cardíaca, semelhante aos efeitos tóxicos da digoxina. [70]

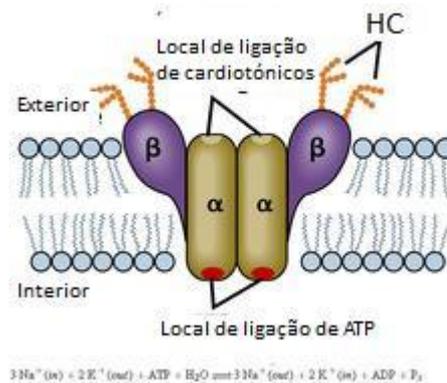


Figura 4.3: Heterodímeros da ATPase
(adaptado de <http://quizlet.com/15379006/membrane-transport-2-flash-cards/>)

A maioria dos doentes metaboliza menos de 20% da digoxina; no entanto 10% da população metaboliza cerca de 55% da digoxina a metabolitos ativos. [70]

4.2.3 Tratamento

O tratamento da toxicidade da digoxina deve ser guiado sobretudo pelos sinais e sintomas do doente e os efeitos tóxicos específicos e não necessariamente pelos níveis de digoxina, pois, como já foi referido, nem sempre estes níveis traduzem a sua distribuição ao nível dos tecidos e órgãos. As opções terapêuticas vão desde descontinuar a digoxina, nos doentes estáveis com toxicidade crónica, até administração de fragmentos Fab-digoxina, *pacing* cardíaco, drogas antiarrítmicas, magnésio e hemodiálise no caso de toxicidade aguda grave. [71]

Do ponto de vista de gestão clínica, os princípios gerais incluem: apuramento da gravidade do episódio tóxico e da sua etiologia (ingestão acidental ou deliberada, alteração do metabolismo da digoxina, devido a diminuição da *clearance* renal ou interações com outros fármacos), consideração de fatores que possam influenciar o tratamento (idade, historial

médico, cronicidade da intoxicação, existência de doença cardíaca e/ou insuficiência renal, alterações do ECG), medição dos níveis eletrolíticos (potássio, cálcio) e séricos de creatinina e digoxina.^[71]

Relativamente à prevenção, a toxicidade por digoxina pode desenvolver-se, sobretudo, em doentes desidratados, com agravamento de anomalias da função renal ou perturbações eletrolíticas; no entanto não se podem excluir nunca as interações de outros fármacos (particularmente em doentes polimedicados) que podem aumentar ou diminuir a CSD.^[71] É necessário garantir uma monitorização destes doentes, incluindo os níveis dos fármacos em questão.

Para além disto, a idade, principalmente a idade avançada, diminui o volume de distribuição e a *clearance* renal. Os doentes idosos e aqueles com disfunção renal crónica requerem uma menor dose de manutenção e um maior controlo na monitorização das funções vitais e dos níveis de digoxina e outros fármacos.^[71]

Quanto ao acompanhamento pós-intoxicação, os doentes cujo episódio tóxico resulte de uma exposição acidental e que não apresentem sinais de toxicidade após 12 h e apresentem ausência de disritmias, níveis tóxicos de digoxina ou hipercalémia, poderão ter alta, desde que seguidos de modo apropriado. No caso de toxicidade crónica e sintomas não cardíacos, o doente só poderá ter alta quando todos os fatores que conduzem a toxicidade forem corrigidos (eletrólitos, desidratação, interações fármaco-fármaco) e garantido seguimento apropriado. Recomenda-se a descontinuação da droga e uma consulta de rotina nas 24h seguintes; no caso de doentes com episódios tóxicos resultantes de uma ingestão intencional, recomenda-se também uma consulta psiquiátrica.^[75]

4.2.3.1 Descontaminação Gastro-Intestinal (GI)

A primeira linha de tratamento no caso de intoxicação aguda consiste em descontaminar o trato GI e favorecer a eliminação do tóxico, recorrendo ao cavão ativado, que reduz a absorção; é mais eficaz quanto mais cedo for administrado, sobretudo no espaço entre as 6-8 horas após ingestão. Para interromper a circulação entero-hepática utilizam-se resinas ligantes como a colestiramina.^[71]

Outras opções clássicas, como a emese induzida por ipecacuanha ou diurese forçada, não são recomendadas por aumentarem o efeito vagal (assim como a lavagem gástrica, o que pode precipitar ou piorar arritmias) e por não haver comprovadamente aumento da excreção renal, respetivamente. A diálise poderá ser opção nos casos mais graves. [75]

4.2.3.2 Equilíbrio Eletrolítico

A correção de desequilíbrios ao nível do balanço eletrolítico pode reverter disritmias. Para tratar a hipercalemia utiliza-se bicarbonato de sódio para corrigir a acidose metabólica e insulina+glucose para potenciar a entrada de potássio nas células. O tratamento com os fragmentos Fab-digoxina é indicado para hipercalemia com um nível de potássio superior a 5 mEq/l. As resinas ligantes também são úteis para se ligarem ao potássio e aos metabolitos entero-hepáticos da digoxina, contudo, é de fazer notar que a hipercalemia induzida por digoxina reflete uma “troca” extracelular e não um aumento do potássio total corporal e que estas resinas devem ser usadas com precaução com o tratamento de bicarbonato/insulina+glucose, já que a sua combinação pode resultar em hipocalémia e consequente agravamento da situação clínica. [71,41]

O cálcio é, também, frequentemente usado para melhorar a toxicidade cardíaca resultante de uma situação de hipercalemia, contudo não é recomendado em doentes com toxicidade por digoxina, pois pode atrasar a pós-despolarização e precipitar taquicardia ventricular ou fibrilhação; isto ocorre, porque, nesta situação, os níveis intracelulares de cálcio já são elevados. Como já foi descrito, a hipocalémia aumenta a sensibilidade cardíaca para a digoxina e, por isso, deve também ser corrigida. A administração de potássio deve ser particularmente monitorizada em doentes com insuficiências renal. [71]

A hipomagnesémia pode resultar em hipocalémia refratária, pois a primeira aumenta a tomada de digoxina pelo miocárdio e diminui a atividade da ATPase Na^+/K^+ celular. Doentes com ambas as condições, hipomagnésia e hipocalémia, podem registar cardiotoxicidade a níveis terapêuticos de digoxina. O magnésio pode também servir de agente antiarrítmico até serem administrados os fragmentos Fab. [71,72]

4.2.3.3 Imunoterapia Anti-Digoxina

A terapia de imunização à digoxina (Digoxin imune Fab – Digibind) consiste na administração IV de fragmentos de imunoglobulinas que se ligam à digoxina, sendo considerada a primeira linha de tratamento da intoxicação digitálica, sobretudo quando os sintomas são arritmias graves (taquicardia ventricular, bradiarritmia grave, fibrilação).^[73]

Outras indicações para a imunoterapia com fragmentos Fab-digoxina incluem ingestões massivas de digitálicos (4 mg em crianças, 10 mg em adultos), níveis séricos superiores a 10 ng/ml em adultos, 6-8 horas após ingestão aguda ou como linha de base em intoxicação crónica, hipercalémia maior que 5 mEq/l, estado mental alterado devido a toxicidade e sinais e sintomas galopantes de toxicidade.^[73]

Recomenda-se uma dose de carga de fragmentos Fab, seguida por infusões de manutenção. A primeira dose captura a digoxina no espaço vascular e as doses de manutenção providenciam fragmentos suficientes para continuar a retirar a digoxina dos tecidos para o soro. Numa *overdose* intencional, a administração de 4-6 frascos (cada um representa 40 mg, re-suspensos em 4 ml de água estéril) como dose de carga seguida de 0.5mg/min durante 8 horas e depois 0.1 mg/min por 6 horas tem-se provado segura e eficaz. No caso de doentes dependentes de digoxina, com toxicidade crónica, inicia-se o tratamento por administrar metade da dose de fragmentos Fab, o que evita a reversão dos efeitos clínicos da digoxina e consequentes complicações, pois a supressão do efeito inotrópico do fármaco pode causar hipocalémia e arritmia atrial, com resposta ventricular rápida.^[74]

A eliminação de semi-vida do complexo digoxina-anticorpo é cerca de 16 horas (*clearance* total 20-30 horas), e está diretamente relacionada com a taxa de filtração glomerular, ou seja, no caso de insuficiência renal é prolongada. A eliminação dos fragmentos ocorre mais rapidamente do que a digoxina se desliga dos tecidos, portanto é compreensível que os efeitos, ou pelo menos os sinais, do episódio tóxico se possam prolongar no tempo, de 7 a 14 dias. É de notar que não se recomenda a medição dos níveis de digoxina após a administração dos fragmentos Fab, uma vez que a maioria dos ensaios mede a digoxina total, incluindo a parte do complexo digoxina-anticorpo; isto pode conduzir a interpretações erróneas como falha terapêutica ou agravamentos da toxicidade, portanto devem-se utilizar ensaios que meçam apenas a digoxina livre, apesar de estes não serem os mais comuns. A nível de complicações, para além das já referidas no caso de doentes dependentes de digoxina,

as alergias aos fragmentos Fab, apesar de raras, também podem ocorrer, sobretudo em pessoas com múltiplas alergias. ^[75]

4.2.3.4 Outras terapias

O objetivo da farmacoterapia na intoxicação digitálica é, naturalmente, reduzir os níveis tóxicos de digoxina, prevenir complicações e exacerbação de sintomas e reduzir a mortalidade. Como já referido, o carvão ativado e as resinas podem reduzir a absorção GI da digoxina ingerida e ligar-se entero-hepaticamente à digoxina. A imunoterapia (fragmentos Fab) pode ser usada tanto na intoxicação por digoxina como por digitoxina e é a primeira linha de tratamento. Contudo, estas não são as únicas alternativas terapêuticas. Os agentes anticolinérgicos (atropina IV ou IM, geralmente) podem melhorar a condução sinusal e atrioventricular por inibição da atividade vagal e aumentam a frequência cardíaca; são usados como alternativa à imunoterapia. Os anticonvulsivos podem reverter o potencial de ação das células miocárdicas, prolongado pelo efeito da digoxina, podendo suprimir taquidisritmias. O mais utilizado é a fenitoína, que impede a despolarização espontânea dos tecidos ventriculares. Os anestésicos locais (neste caso, lidocaína), antiarrítmicos de classe Ib aumentam a estimulação elétrica do ventrículo, suprimindo o automatismo da condução através do tecido. Combinado com canais de sódio rápidos, inibe a recuperação após a repolarização resultando numa menor excitabilidade miocárdica e velocidade de condução. O sulfato de magnésio (suplemento, via parenteral) tem propriedades antiarrítmicas benéficas num episódio tóxico, pois prolonga a condução do impulso no tempo, sendo particularmente importante no tratamento de taquicardia ventricular ou fibrilhação ventricular induzidas por digoxina. ^[71]

4.3 INTERAÇÕES FÁRMACO-FÁRMACO

Naturalmente, a principal causa de intoxicação digitálica, como já foi referido, será a ingestão excessiva, acidental ou não, de digoxina ou outro digitálico. No entanto, para considerar a toxicidade destes compostos de forma global não podemos excluir as interações fármaco-fármaco. Estas são muitas vezes causa de diversos efeitos secundários e, de acordo com a bula do medicamento (Lanoxin[®]) ^[43], estas interações podem ocorrer devido a efeitos

na excreção renal, ligação aos tecidos, ligação às proteínas plasmáticas, distribuição no organismo, capacidade de absorção intestinal e sensibilidade à digoxina, devendo sempre considerar-se uma potencial interação no caso de terapêuticas concomitantes, já que estas constituem uma causa de morbidade e mortalidade passível de ser prevenida. [77]

Um estudo conduzido em 2008 [78], examinou a farmacocinética clínica e *in vitro* da inibição da digoxina, de modo a prever a importância da gp-P nas interações fármaco-fármaco. Como a digoxina é excretada pelo rim e esta proteína está presente nos túbulos renais proximais, torna-se um fator importante no processo de eliminação, já que a digoxina não apresenta *clearance* metabólica, sendo, portanto, mais provável surgirem perturbações face à inibição da gp-P por outros fármacos. As CSD poderão aumentar ou diminuir, dependendo do efeito do fármaco na gp-P, nas proteínas que regulam a sua expressão e atividade e no citocromo P450, isoforma 3A (CYP3A), diretamente relacionado com a atividade deste transportador. [43,77]

A gp-P transporta um largo espectro de fármacos, como aqueles metabolizados pelo CYP3A, que representam cerca de 50% dos fármacos comercializados. No entanto, a atividade mediada por esta proteína é saturável e sujeita a uma variedade de interações com substratos e inibidores. [78] O conhecimento de qual o papel do transportador e do CYP em situações de interações fármaco-fármaco ainda é bastante limitado, considerando-se a inibição do CYP por estes substratos como a principal causa destas interações; contudo, a digoxina é um substrato em que esta sobreposição de funções entre transporte e metabolização não ocorre, tornando-se um excelente substrato de estudo quer para entender esta relação quer para qualificar a natureza das suas interações fármaco-fármaco mais prováveis. [78]

A gp-P tem um papel importante na absorção e eliminação da digoxina *in vivo* e, no estudo em questão, apresentou alterações farmacocinéticas quando administrada conjuntamente com inibidores da proteína. [78]

Sendo um medicamento com uma estreita margem terapêutica é natural que seja necessária uma monitorização frequente dos doentes com um regime terapêutico que inclua a digoxina, tanto para evitar toxicidade mediada por ingestão excessiva de digoxina ou para evitar toxicidade originada por polimedicação, sobretudo nos casos em que se incluem inibidores bem caracterizados da gp-P como a quinidina (antiarritmico classe I), amiodarona

(antiarrítmico classe III) ou o verapamil (BCC), que podem elevar os níveis de digoxina acima do nível superior do intervalo de segurança. Outros fármacos que podem elevar as CSD, quando administrados concomitantemente, incluem a prazosina, propafenona, espironolactona, antibióticos macrólidos (eritromicina, claritomicina, tetraciclina), gentamicina, itraconazol, quinina, trimetoprim, alprazolam, indometacina, atorvastatina, ciclosporina e carvedilol ^[43], porém é importante verificar se as interações fármaco-fármaco estão a ocorrer ao nível do intestino, rim ou ambos, já que um terá maior importância na absorção e outro na eliminação do fármaco, obtendo-se um aumento das CSD por meios diferentes (aumento da absorção ou redução da depuração renal). Salienta-se o facto de que muitos destes medicamentos, estão indicados no tratamento da IC, como é o caso da amiodarona, espironolactona e o carvedilol, sendo portanto passíveis de associação com a digoxina num regime terapêutico. Por outro lado, relativamente aos antibióticos, sendo fármacos cuja administração é pontual e limitada num período de tempo, face a uma infeção, recomendam-se cuidados redobrados para conhecer toda a medicação prévia do doente, já que é uma das interações que pode ser evitada. ^[43,77]

No caso dos fármacos que podem reduzir as CSD quando coadministrados com digoxina contam-se os antiácidos, alguns laxantes expansores do volume, caolino-pectina, acarbose, neomicina, penicilamina, rifampicina, alguns citostáticos, metoclopramida, sulfasalazina, adrenalina, salbutamol, colestiramina e fenitoína. As CSD podem encontrar-se reduzidos pela utilização concomitante de preparações contendo *Hypericum perforatum*, atribuindo-se este facto à sua propriedade de induzir enzimas envolvidos na metabolização de determinados fármacos e/ou da gp-P transportadora. Assim, estas preparações não devem ser utilizadas simultaneamente com digoxina, devendo-se suspender o seu uso o mais cedo possível, já que o efeito de indução enzimática pode persistir durante pelo menos duas semanas, sendo necessário, por vezes, o ajuste da dose de digoxina. ^[43] Os fármacos que reduzem as CSD podem não ter uma expressão tão importante na avaliação da toxicidade provocada por interações fármaco-fármaco com a digoxina, contudo não se pode excluir a sua importância do contexto de objetivo terapêutico, assumindo que o doente está num regime terapêutico monitorizado para controlar a IC. ^[42]

De forma geral, para além da toxicidade acidental, as causas mais prováveis de induzir uma toxicidade por digoxina são os fármacos inibidores da gp-P, fármacos que reduzam as

CSD e fármacos causadores de hipocalémia, como diuréticos ou sais de lítio (tendo em conta o mecanismo de ação da digoxina no sarcolema).^[77]

Como também já foi referido, os próprios medicamentos recomendados como primeira linha de tratamento para a IC podem interagir com a digoxina, como os IECAs ou os B β , contudo estas interações não são específicas e podem ocorrer ou não, justificando-se a sua utilização conjunta quando recomendado pelo médico e avaliado o risco/benefício para o doente.^[22]

5 Perspetivas da Digoxina

5.1 TOXICIDADE E O IDOSO

Como já foi referido anteriormente, o idoso é uma classe que, a nível de saúde, suscita cuidados especiais por vários motivos: co-morbilidades, doenças crónicas, diminuição das faculdades e funções vitais, etc.. Contudo, o melhoramento das condições sanitárias e de habitação ao longo do tempo, assim como os avanços científicos e sociais permitiram que atualmente o ser humano viva em média mais 20 a 30 anos do que há vários séculos. ^[77]

O cenário utópico seria que todos os idosos, independentemente das suas enfermidades, pudessem viver o resto da sua vida com relativa qualidade de vida, acedendo de forma responsável aos serviços de saúde e tendo o acompanhamento de profissionais empenhados em fazer o melhor por cada caso. Infelizmente as coisas ainda não se processam assim por uma série de motivos, sendo o principal a falta de recursos e infra-estruturas organizadas para estes doentes. ^[2]

Apesar de o uso da digoxina ter vindo a diminuir, tanto em ensaios clínicos como na prática, a intoxicação digitalica afeta sobretudo os idosos (mais sensíveis metabolicamente), os insuficientes renais (aumento da CSD), doentes das artérias coronárias (isquemia afeta a sensibilidade da bomba Na^+/K^+) e os doentes polimedicados (para além de poder ocorrer interação, o doente pode fazer confusão com as doses e outros comprimidos) e também as mulheres. ^[79] As situações representadas em cada uma destas subclasses podem, muito facilmente, incluir-se numa super-classe que engloba o idoso polimedicado com IC, em tratamento com digoxina. ^[79]

Estima-se que a grande maioria dos casos reportados nas urgências de idosos por toxicidade medicamentosa ocorra após a administração de um fármaco cujas interações eram conhecidas; a maioria delas poderia ter sido evitada. ^[77] É portanto vital alertar-se tanto os profissionais de saúde assim como a comunidade geral para os malefícios da automedicação,

para a importância da consulta farmacoterapêutica e para o objetivo de determinada terapia. O doente é o principal aliado para a cura ou, neste caso, para o controlo eficaz da IC.

5.2 A DIGOXINA AINDA É UMA SOLUÇÃO?

A digoxina melhora a tolerância ao exercício e reduz hospitalizações em doentes com IC sistólica, mas a sua utilização na prática clínica tem vindo a diminuir progressivamente durante as últimas 2 décadas^[80], seja pela incidência de toxicidade associada ou pela sua substituição por fármacos mais modernos como os IECAs.^[81] O DIG, já abordado neste trabalho, comprovou que a digoxina reduzia as hospitalizações mas não tinha efeito na mortalidade geral. Havia alguma evidência de que a mortalidade causada por agravamento da IC era menor, mas, por outro lado, a mortalidade por outros problemas cardíacos (arritmias, geralmente), aumentava. Assim, o uso da digoxina foi declinando substancialmente e as normas mais recentes (2012) retiraram grande parte da importância atribuída a este fármaco no controlo e gestão da IC.^[80]

Atendendo a isto, talvez haja um papel futuro para fármacos inotrópicos positivos, menos tóxicos e efetivos no tratamento da IC crónica. Não é certo, atualmente, se o desenvolvimento destas moléculas com uma função específica, como as isoformas da Na^+/K^+ ATPase, para a melhoria da função cardíaca na IC crónica é possível, contudo trabalhos de investigação nesta área poderão ajudar ao desenvolvimento de novas formas de terapias farmacológicas para a doença. Uma das principais questões que se levanta é a existência e papel dos reguladores endógenos da bomba de Na^+ , na sua função fisiológica normal assim como na hipertensão e na IC crónica, podendo vir a ser provado, no futuro, a importância dos efeitos destes compostos endógenos na função celular e cardíaca, já que a sua presença numa situação de doença poderá contribuir para alterações na função da bomba do miocárdio, de formas ainda não identificadas, para além de noutros locais do sistema cardiovascular. Estes poderão constituir os alvos de intervenção terapêutica atuando através de mecanismos subcelulares comuns, tanto conhecidos como desconhecidos.^[81]

No entanto, há duas abordagens que sustentam uma re-avaliação do papel atual da digoxina no tratamento e controlo da IC com FE reduzida. Em primeiro lugar, a IC permanece progressiva, caracterizada por debilidade crónica, intolerância ao exercício e hospitalizações frequentes, apesar da utilização concomitante de outros fármacos e de aparelhos terapêuticos

que prolongam a sobrevivência. Assim, reduzir as re-hospitalizações destes doentes, e consequentemente as despesas inerentes a um internamento, é uma das prioridades dos sistemas de saúde atuais. Em segundo lugar, tem-se demonstrado uma associação clara entre as CSD e a sua segurança e eficácia, o que indica que é necessária uma mudança na forma como até agora se avaliava a dosagem. Os resultados clínicos e experimentais sugerem que, para otimizar os benefícios terapêuticos e evitar os efeitos perniciosos, a dose média deve ser suficiente para atingir CSD consideradas, até há pouco tempo, baixas, entre os 0.5-0,9 ng/mL. Atendendo a que a digoxina é um composto fácil de obter (autores defendem que é barato, mas nem todos concordam com essa definição tendo em conta o risco benefício ^[54]), que reduz as hospitalizações e melhora os sintomas de forma segura, quando doseado para se atingirem concentrações séricas baixas, entende-se que talvez a digoxina possa ter um papel mais relevante na terapia de doentes com IC e FE reduzida.^[80]

Convém ainda referir que os resultados dos grandes estudos retrospectivos, para além de serem interessantes, devem ser interpretados de forma cautelosa por dois motivos. Em primeiro lugar, a maioria desses estudos tem por base o DIG (1997), em que os doentes tinham como tratamento base diuréticos e IECAs, mas não B β , pois o estudo é interior à sua indicação no tratamento da IC com FE reduzida. Por outro lado, tratando-se de uma análise retrospectiva, é necessário haver um distanciamento e avaliação crítica dos resultados.^[54]

Já foi referido neste trabalho quais os grupos mais sensíveis aos efeitos tóxicos da digoxina. A intoxicação digitálica pode ser letal e o seu diagnóstico inicial (antes da fase arritmica) requer experiência e uma equipa de saúde preparada, já que os sinais e sintomas são muito incaracterísticos. Além disso, o seu uso é particularmente delicado nos idosos, que para além de serem o maior grupo de doentes com IC, são também o maior grupo com arritmias (a mais comum a FA, fibrilhação auricular). A ivabradina apresenta inúmeras vantagens no contexto da IC com FE reduzida, sobretudo em doentes que não toleram B β ou que toleram, apenas, doses muito baixas. Porém, a ivabradina não atua nos doentes com FA, cuja prevalência nos doentes com ICFE pode rondar os 40%. Nestes doentes, a digoxina poderá ser a melhor solução, associada a outros fármacos.^[54] O principal objetivo terapêutico nestes doentes com FA é controlar a frequência cardíaca e, para o conseguir, utilizam-se B β e amiodarona. Esta última tem como principal problema a sua farmacocinética extremamente variável e a possibilidade de causar disfunção tiroideia (hiper e, mais frequentemente, hipo),

devendo ser evitada no caso de hipotireoidismo prévio, mas podendo ser utilizada caso o doente esteja tratado e estável.

Assim, ao contrário do que Eade et al ^[82] que consideram que “o tempo da dedaleira já passou”, ainda existe lugar para a digoxina no tratamento da IC, destacando-se as Recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia ^[22]. Esta deve ser prescrita em grupos de doentes com IC, criteriosamente selecionados, com vigilância clínica, da função renal e da calémia.

5.3 NOVAS ABORDAGENS À IC – O FARMACÊUTICO

Atualmente, muitos autores defendem a criação e manutenção de uma rede de cuidados continuada de suporte ao doente com IC, tendo forma como uma Unidade Especializada em IC, com uma componente de internamento hospitalar e agudos e/ou cuidados intermédios, articulada com outras unidades (como a de cuidados intensivos) e outra de Hospital de Dia, bem como com a Consulta de IC e cuidados paliativos no domicílio. ^[2]

No entanto, apesar de as bases deste projeto já estarem lançadas (há inclusive resultados do projeto piloto instaurado no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental) estamos longe de situação ideal descrita por Fátima Ceia et al ^[2] em que, para além das infraestruturas necessárias, se conta com cerca de 20 profissionais de saúde de áreas diferentes especializados nesta patologia específica. Claro que esta situação traria muitos benefícios para os doentes de IC, mas não podemos descurar outros serviços igualmente necessários. Curiosamente, e apesar de ser referido como membro da equipa multidisciplinar ideal para o diagnóstico e gestão da IC, o farmacêutico surge como uma personagem secundária. Refere-se a vantagem destas unidades relativamente ao acompanhamento e comunicação doente-equipa médica, mas dando especial relevância à equipa médica e de enfermagem. Em caso de contexto hospitalar, é natural que assim seja, todavia o farmacêutico sendo o profissional mais próximo da comunidade e que desempenha a função de especialista do medicamento, numa situação de acompanhamento domiciliário teria toda a vantagem, de acordo com a sua formação, em integrar estas unidades.

De forma geral, os resultados destas redes de cuidados para a IC são claros na redução da morbilidade e do re-internamento; existe alguma variabilidade centro a centro no que se

refere a redução da mortalidade e dos custos, provavelmente porque as estruturas e o tipo de doentes assistidos variam bastante.

5.4 CONCLUSÕES

Conclui-se que apesar da controvérsia da utilização da digoxina estar longe de terminada, nalgumas situações, sobretudo em doentes de IC com FE reduzida, a digoxina pode ainda ter um papel destaque e os seus benefícios de tal terapia compensam os efeitos potencialmente tóxicos do fármaco. No entanto, admite-se que a digoxina deve ser vista e avaliada a uma nova luz, com o conhecimento recolhido ao longo de mais de 200 anos. A margem terapêutica admitida até agora pode, afinal, não ser a mais indicada se considerarmos que vários estudos recentes indicam que CSD caracterizadas como baixa provaram ter melhores resultados quer a nível da IC, quer a nível de efeitos tóxicos derivados da terapêutica, uma vez que não ocorreram com tanta frequência.

Claro que, em ciência, nada é absoluto e teremos de esperar por mais estudos, mais informação acerca da IC, da digoxina e dos seus efeitos tóxicos e talvez até de novos fármacos para garantirmos que esta doença não se torne a “epidemia” do século XXI. Temos vidas mais longas, mas teremos capacidade e função vital para a viver bem? Só o futuro o poderá dizer.

Bibliografia

- [1] Valente RM; Chitas, P; Portugal: os Números. *Ensaio da Fundação*, Fundação Francisco Manuel dos Santos, Junho 2010, Vol. 3. Lisboa.
- [2] Ceia, F; Fonseca, C; Insuficiência Cardíaca: Internamento e Ambulatório, Unidades Especializadas Integradas em Rede. *Factores de Risco*, 2008; 5:39-45.
- [3] Fundação Portuguesa de Cardiologia: <http://www.fpcardiologia.pt> (consultado em 20/09/2013)
- [4] Stewart S, McIntyre K, Capewell S, McMurray JJV. An ageing population and heart failure: an increasing burden in the 21st Century? *Heart*, 2003; 89: 40-53.
- [5] Cardoso, JS; Fonseca, C; Rebocho, MJ; Reis, RP; Matos, AN; Correia, JM; Transplantação Cardíaca em Portugal: Realidade e Perspectivas. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2002; 21:1077-1097.
- [6] Marques F, Fonseca, C, Quintão, S, Morais Sarmiento P, Sousa I, Ceia F, Aleixo A. A realidade da insuficiência cardíaca crónica: obstáculos que comprometem o prognóstico. *Revista de Medicina Interna*, 2005; 12 - Número Especial: 37.
- [7] Hauptman PJ. Medication adherence in heart failure. *Heart Failure Reviews*, 2008; 413:99-106.
- [8] Cubero, JS, Rivera, LA, Moral, RP, Melchor, LS. Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. *Revista Espanhola de Cardiologia*, 2004; 57: 86-95.
- [9] Soto, P; Valls, L; Seguimiento Farmacoterapéutico y Educación Sanitaria en Pacientes com Insuficiencia Cardíaca. *Guía de Atención Farmacéutica*, Granada, 2006.
- [10] Ceia, F; Fonseca, C; Mota, T; Murais, H; Matias, F; Costa, C; Gouveia-Oliveira, A; Epidemiology of heart failure in mainland Portugal: New data from the EPICA study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2004; 23:15-22.
- [11] Cleland JGF, Erdmann E, Ferrari R, Hess OM, Poole-Wilson PA, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *European Heart Journal*, 1995; 16:741-751.
- [12] Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: high- output failure; pulmonary edema. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; p. 534-561.
- [13] Young JB. Section VI. In: Topol EJ, editor. *Heart failure and transplantation. Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 2179-2352.
- [14] Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *European Heart Journal*, 1991; 12:1245-1246.
- [15] McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *New England Journal of Medicine*, 1971; 285:1441-1446.
- [16] Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2001; 22:1527-1560.
- [17] Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouillois CM, Evans JM, Jacobsen SJ, Bailey KR. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure of the community. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999; 33:164-170.
- [18] Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PWF. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Journal of the American Medical Association*, 2002; 288:1252-1259.
- [19] Silva, Filipa. Dissertação de Mestrado – Peptídeos Natriuréticos no Diagnóstico da Insuficiências Cardíaca. Universidade da Beira Interior, Junho 2008.
- [20] Sociedade Americana da Insuficiência Cardíaca: http://www.abouthf.org/questions_stages.htm (consultado em 16/05/2014)
- [21] Colégio Americano de Cardiologia: <http://www.cardiosource.org/> (consultado em 16/05/2014)
- [22] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K. Grupo de Trabalho de 2012 para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca Aguda e Crónica da European Society of Cardiology. Recomendações de 2012 da ESC para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crónica. Desenvolvidas com a colaboração da Heart Failure Association (HFA) da ESC. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2013; 32:641-701.

- [23] Swedberg, K, Andersson, G. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1987;316:1429–1435.
- [24] Davis, C, Hosking, J, Bangdiwala, S, Barrett, J, Garces, C, Krai, K. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *New England Journal of Medicine*, 1991;325:293–302.
- [25] Medscape: http://www.medscape.com/viewarticle/487397_4 (consultado em 30/05/2014)
- [26] Lechat, P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999;353:9–13
- [27] Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, ESC Guidelines 1841 Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Journal of the American Medical Association*, 2000;283:1295–1302.
- [28] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, 2002;106:2194–2199.
- [29] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New England Journal of Medicine*, 1999;341:709–717.
- [30] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*, 2011;364:11–21.
- [31] Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 2003;348:1309–1321
- [32] Perry, G, Brown, E, Thorton, R, Shiva, T, Hubbard, J, Reddy, KR. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*, 1997; 336:525-533.
- [33] Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/1839506-overview> (consultado em 3/07/2014)
- [34] Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *American Journal of Cardiology*, 1990;66: 981–986.
- [35] Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *International Journal of Clinical Practice*, 2002;56:57–62.
- [36] Cardoso JS, Fonseca C, Rebocho MJ, Reis RP, Norton de Matos, A, Transplantação Cardíaca em Portugal: Realidade e Perspectivas. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2002;21:1077-1097.
- [36] Sneader, W; Drug discovery: A history. 2005; p.107. [publicação digital]
- [37] Diefenbach, WC; Meneely, JK; Digitoxin – A Critical Review. 1926; p. 1-11.
- [38] Universidade do Porto. Faculdade de Farmácia, Monografias. Porto; 2011; http://www.ff.up.pt/monografias_toxicologia/monografias/ano1011/digitalis/digoxina.htm (consultado em 29/01/2014)
- [39] Pozsonyi, K., The study of flavonoids and glycosides in the *Digitalis lanata*. *Acta Biologica Szegediensis*, 2002, 46:253-254.
- [40] Costa, F. Digitalis e Hidropsia: do empirismo do séc. XVI à indústria farmacêutica do séc XX. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de S. Paulo, 1998 [publicação digital]
- [41] Proença Da Cunha, A. In: Fundação Calouste Gulbenkian, editor. Farmacognosia e Fitoquímica. 2ª edição, Lisboa. 2009.
- [42] Infarmed: Base de dados Infomed - Resumo das características do medicamento (RCM). <https://www.infarmed.pt/infomed/lista.php> (consultado em 10/07/2014)

- [43] Smith TW, Braunwald E, Kelly RA. The management of heart failure, p. 464 In *Heart Disease*, 4th ed. (Braunwald, E., ed.) Saunders, Philadelphia, 1992.
- [44] Lelie, LG, Lechat, P. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity. *Heart and Metabolism*, 2007; 35:9–11.
- [45] Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 1993;329:1-7.
- [46] Lader E, Egan D, Hunsberger S. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 2003; 9:4–12.
- [47] Adams KF, Gheorghiade M, Uretsky BF. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002; 39: 946–953.
- [48] Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 1993;22:955–962.
- [49] Belz GG, Erbel R, Schumann K, Gilfrich HJ. Dose-response relationships and plasma concentrations of digitalis glycosides in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1978;13:103–111.
- [50] Slatton ML, Irani WN, Hall SA. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *Journal of the American College of Cardiology*, 1997;29:1206–1213.
- [51] Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *Journal of Clinical Investigation*, 1970;49:2377–2386.
- [52] Williamson KM, Thrasher KA, Fulton KB. Digoxin toxicity: an evaluation in current clinical practice. *Archives of Internal Medicine*, 1998;158:2444–2449.
- [53] Rathore SS, Curtis JP, Wang Y. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *Journal of the American Medical Association*, 2003; 289: 871–878.
- [54] Ceia F. Digoxina revisitada no século XXI. *Revista Factores de Risco*, 2012; 28: 36-38.
- [55] Packer M. End of the oldest controversy in medicine—are we ready to conclude the debate on digitalis? *New England Journal of Medicine*, 1997; 336:575–576.
- [56] Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. / Ministério da Saúde, editor. *Prontuário Terapêutico*. 2011; 3:171-172.
- [57] Eichhorn, EJ, Gheorghiade M. Digoxin. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2002; 44: 251-266.
- [58] Hauptman, PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulatio*, 1999; 99: 1265-1270.
- [59] Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *American Journal of Cardiology*, 1992; 69: 108-115.
- [60] Xie JT, Cunningham PM, January CT. Digoxin-induced delayed afterdepolarizations: biphasic effects of digoxin on action potential duration and the Q-T interval in cardiac Purkinje fibers. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 1995;17:113-120.
- [61] Rocchetti, M, Besana, A, Mostacciolo, G. Diverse toxicity associated with cardiac Na⁺/K⁺ pump inhibition: evaluation of electrophysiological mechanisms. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003; 305:765-771.
- [62] Leiri I, Takane H, Otsubo, K. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 2004; 43: 553-576.
- [63] Fromm MF, Kim RB, Stein CM. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation*, 1999;99:552-557.
- [64] Yamreudeewong, W, Debisschop, M, Martin LG. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Safety*, 2003; 26:421-438.
- [65] Bauman, J. Mechanisms, Manifestations, and Management of Digoxin Toxicity in the Modern Era. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2006; 6: 77-86.
- [66] Smith, TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *Journal of Clinical Investigation*, 1970; 49: 2377-2386.
- [67] Beller, GA, Smith, TW, Abelmann, WH, et al. Digitalis intoxication: a prospective clinical study with serum level correlations. *New England Journal of Medicine*, 1971; 284: 989-997.

- [68] Lelièvre, L. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity, *Heart Metabolism*, 2007; 35:9–11.
- [69] Maixent JM, Charlemagne D, de la Chapelle B, Lelievre LG. Two Na,K-ATPase iso enzymes in cardiac myocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 1987; 262:6842–6848.
- [70] James PF, Grupp IL, Grupp G. Identification of a specific role for the Na,K-ATPase alpha 2 isoform as a regulator of calcium in the heart. *Molecular Cell*, 1999; 3:555–563.
- [71] Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/154336-overview> (consultado em 23/07/2014)
- [72] Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clinical Toxicology*, 1973; 6:153-162.
- [73] Woolf AD, Wenger T, Smith TW, Lovejoy FH Jr. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *New England Journal of Medicine*, 1992; 326:1739-1744.
- [74] Kirrane BM, Olmedo RE, Nelson LS, Mercurio-Zappala M, Howland MA, Hoffman RS. Inconsistent approach to the treatment of chronic digoxin toxicity in the United States. *Human and Experimental Toxicology*, 2009; 28:285-292.
- [75] Smith TW, Butler VP Jr, Haber E, Fozzard H, Marcus FI, Bremner WF. Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: experience in 26 cases. *New England Journal of Medicine*, 1982; 307:1357-1362.
- [76] Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *American Journal of Cardiology*, 1992; 69:108-119.
- [77] Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier D. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *Journal of the American Medical Association*, 2003; 289:1652-1658.
- [78] KS Fenner, MD Troutman, S Kempshall, JA Cook, JA Ware, DA Smith, CA Lee. Drug–drug interactions mediated through P-glycoprotein: clinical relevance and in vitro–in vivo correlation using digoxin as a probe drug. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2009; 85:173-181.
- [79] Perdigão, C. Gestão dos Riscos dos Medicamentos: Toxicidade da Digoxina. *Revista Factores de Risco*, 2013; 28:63-64.
- [80] Jr KFA, Ghali JK, Patterson JH, Gattis W, Butler J, Bauman JL. REVIEW: A perspective on re-evaluating digoxin’s role in the current management of patients with chronic systolic heart failure : targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. *European Journal of Heart Failure*, 2014; 16:483–493.
- [81] Wasserstrom JA, Aistrup GL. Digitalis : new actions for an old drug. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2005; 289:1781–1793.
- [82] Eade E, Cooper, R, Mitchell ARJ. Digoxin - time to take the gloves off? *International Journal of Cardiology*, 2013; 164: 365-367.