

INTOXICAÇÃO DIGITÁLICA: REVISÃO DE LITERATURA

DIGITAL INTOXICATION: LITERATURE REVIEW

¹VIEIRA, Susana Eduardo.; ¹SHIMIZU, Ana Claudia; ¹BATISTA, Ana Júlia Batista; ¹SILVA, Bruna Lippe; ¹DE LIMA, Giovanna dos Santos Borcatte; ¹SILVA, Leticia Martins; ¹PALOSQUI, Mariana Dêgelo; ¹DE SOUZA, Wennely Karoline da Costa; ²BENTO, Sháyder Guimarães Ribeiro; ²MONZANI, Guilherme Stужи; ³VENTRICCI, Ana Beatriz Grandisolli; ³ROSA, André Antunes Salla; ⁴MARQUES, Marcel Gambin.

¹Discente, Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), Ourinhos, São Paulo, Brasil.

²Discente, Curso de Medicina Veterinária da Fundação Educacional de Andradina (FEA), Andradina, São Paulo, Brasil.

³Residente, Hospital veterinário Roque Quagliatto do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), Ourinhos, São Paulo, Brasil.

⁴Docente, Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), Ourinhos, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Os glicosídeos digitálicos são oriundos de plantas do gênero *Digitalis*, se referem a medicamentos que atuam no coração. Antigamente eram utilizados como inotrópicos positivos, porém já se sabe que o efeito não é significativo, dessa forma são utilizados como antiarrítmicos. Estudos apontaram que os digitálicos atuam inibindo a enzima Na-K-ATPase em tecidos não cardíacos. Comumente as intoxicações decorrem do fato de as doses terapêuticas e tóxicas destes fármacos serem semelhantes. As arritmias cardíacas são um dos primeiros sinais clínicos provocados por intoxicação farmacológica, principalmente extrassístoles ventriculares bigeminadas, seguidas de taquicardia atrial com bloqueio atrioventricular variável e bloqueios atrioventriculares de 1º a 3º grau. Isto posto, o objetivo desta revisão de literatura sistemática foi abordar sobre a intoxicação por digitálicos e sua importância na rotina clínica veterinária. O levantamento bibliográfico foi realizado em março de 2020 e abrangeu toda a base PubMed e Google Acadêmico. A pergunta para a realização da revisão sistemática foi estruturada em dois elementos principais: tratamento para a intoxicação - quais os protocolos existentes na literatura e o uso dos digitálicos atualmente.

Palavras-chave: Intoxicação; Cães; Digitálicos.

ABSTRACT

Digitalis glycosides come from plants of the genus *Digitalis*, referring to drugs that act on the heart. Formerly used as positive inotropes, but it is already known that the effect is not significant, so they are used as antiarrhythmics. Studies have shown that digitalis act by inhibiting the enzyme Na-K-ATPase in non-cardiac tissues. Commonly as intoxications result from the fact that therapeutic and toxic doses of these drugs are similar. Cardiac arrhythmias are one of the first signs caused by drug intoxication, especially bigeminated ventricular extrasystoles, followed by atrial tachycardia with variable atrioventricular block and 1st to 3rd degree atrioventricular blocks. That said, the objective of this systematic literature review was to address digitalis poisoning and its importance in the veterinary clinical routine. The bibliographic survey was conducted in March 2020 and covers the entire PubMed and Google Scholar databases. The question for conducting the systematic review was structured into two main elements: treatment for intoxication - which protocols exist in the literature and the use of digitalis today.

Keywords: Intoxication; Dogs; Digitalis.

INTRODUÇÃO

Os glicosídeos digitálicos são oriundos de plantas do gênero *Digitalis*, se referem a medicamentos que atuam no coração. A partir de *D. purpurea*, extrai-se a digitoxina, enquanto de *D. lanata* isolam-se os lanatosídeos A, B e C. Os lanatosídeos A e B fornecem a digitoxina e a gitoxina, enquanto o lanatosídeo C é o precursor do deslanosídeo C, da β 2;metildigoxina e da própria digoxina (SPINOOSA *et al.*, 2017). Antigamente eram utilizados como inotrópicos positivos, porém já se sabe que o efeito não é significativo, dessa forma são utilizados como antiarrítmicos. Estudos apontaram que os digitálicos atuam inibindo a enzima Na-K-ATPase em tecidos não cardíacos (TORRETTI *et al.*, 1972; FERGUSON *et al.*, 1989). A inibição enzimática em fibras aferentes vagais, por exemplo, sensibiliza barorreceptores, reduzindo o fluxo simpático proveniente do sistema nervoso central. A inibição da Na-K-ATPase, nos rins, reduz a reabsorção tubular de Na^+ , aumentando a disponibilidade do íon a nível tubular distal, suprimindo, a secreção renal de renina. A ação da digoxina sobre o sistema nervoso autônomo reduz o fluxo simpático e aumenta o tônus parassimpático. O efeito antiadrenérgico é importante em pacientes portadores de arritmias supraventriculares, especialmente em pacientes portadores de fibrilação atrial com alta frequência ventricular, pois provoca lentificação da resposta ventricular (GHEORGHIADÉ *et al.*, 2006).

Comumente as intoxicações decorrem do fato de as doses terapêuticas e tóxicas destes fármacos serem semelhantes. Em casos de intoxicação digitálica, sintomas gastrointestinais são comuns, como anorexia, êmese e diarreia, além de arritmias cardíacas (HARDMAN e LIMBIRD, 2001) depressão, letargia e desorientação (VIDAL, 2016).

As arritmias cardíacas são um dos primeiros sinais clínicos provocados por intoxicação farmacológica, principalmente extrassístoles ventriculares bigeminadas, seguidas de taquicardia atrial com bloqueio atrioventricular variável (fibrilação atrial com resposta ventricular baixa) e bloqueios atrioventriculares de 1º a 3º grau (STRICKLAND, 2008).

Segundo Ramires e Batlouni (2004), a dosagem de potássio é de suma importância em pacientes cardiopatas, pois o mesmo compete pelos mesmos receptores que os digitálicos. Sendo assim, pacientes hipocalêmicos são predispostos a quadros de intoxicação.

Isto posto, o objetivo deste trabalho consiste em realizar uma revisão sistemática sobre a intoxicação por digitálicos e sua importância na rotina clínica veterinária.

METODOLOGIA

O levantamento bibliográfico foi realizado em março de 2020 e abrangeu toda a base PubMed e Google Acadêmico. A pergunta para a realização da revisão sistemática foi estruturada em dois elementos principais: tratamento para a intoxicação - quais os protocolos existentes na literatura e o uso dos digitálicos atualmente. Essa pergunta gerou duas estratégias para busca em bases de dados informatizadas: primeira: intoxicação por digitálicos na medicina veterinária; segunda: digitálicos como antiarrítmicos na medicina veterinária. Por meio da primeira estratégia de busca, foram encontrados aproximadamente 159 artigos, que após análise dos resumos foram selecionados 10 estudos, os quais discorriam sobre a intoxicação por digitálicos, englobando o mecanismo de ação dos fármacos, sinais clínicos, diagnóstico e ocorrência da intoxicação. Já na segunda estratégia de busca, foram encontrados, aproximadamente, 56 artigos, que também por meio da análise do resumo, foram selecionados 5 estudos, que abordavam o uso dos digitálicos como antiarrítmicos. Contudo, resultaram 15 artigos escritos em língua inglesa, todos publicados no período de 1972 a 2017.

DESENVOLVIMENTO

A digoxina e digitoxina, são utilizados no tratamento de doenças que causam disfunção miocárdica sistólica e insuficiência cardíaca congestiva (GIMÉNEZ, 2009), atualmente já se sabe que seu efeito inotrópico não é significativo e outras drogas cumprem muito melhor esse papel. Portanto, no contexto atual, a digoxina é utilizada como antiarrítmico na medicina veterinária. São indicados, primordialmente, ao paciente que apresenta as chamadas taquiarritmias supraventriculares, dentre elas principalmente a fibrilação atrial (SPINOOSA *et al.*, 2017; VIDAL, 2017).

A digoxina aumenta a velocidade de condução nos átrios e ventrículos, porém em doses tóxicas acaba inativando os canais de Na⁺, deprimindo a velocidade de condução e levando ao bloqueio atrioventricular. A digoxina encurta os períodos refratários atrial e ventricular e é vagotônica, prolongando assim o período de condução e o período refratário do nó AV (DE RICK *et al.*, 1978).

A digoxina exerce o mesmo efeito fundamental de inibição do mecanismo de troca Na^+ / K^+ nas células do sistema nervoso autônomo, estimulando as células a exercer atividade cardíaca indireta. Os aumentos nos impulsos vagais eferentes resultam numa redução do tônus simpático e diminuição da taxa de condução do impulso através do nó atrioventricular. Assim, o principal efeito da digoxina é a redução do ritmo. Na presença de algumas arritmias supraventriculares, o atraso na condução AV mediada neurogenicamente é de particular importância (STIVANIN, 2014).

Digoxina e digitoxina, podem ser administradas por via oral ou pela via intravenosa em casos emergenciais. Em cães, por via oral, a dose recomendada da digoxina é de 0,0022 mg/kg a 0,01 mg/kg, a cada 12 horas. A concentração sérica de digoxina, em cães, acima de 2,5 ng/ml, é indicativo de intoxicação digitálica (SANTOS, 2008). Quando a via escolhida for a intravenosa, a dose recomendada é de 0,02 a 0,04 mg/kg/h durante 4 horas. Já em felinos, a dose por via oral é de 0,007 a 0,015 mg/kg, a cada 12 horas, em manutenção, porém deve-se atentar que a meia vida plasmática é de 2,5 dias nessa espécie, o risco de intoxicação é mais alto. Após o quinto dia de tratamento de manutenção, é preciso dosar a concentração de digoxina sérica, que deve manter-se entre 1 a 2 ng/ml para efeito terapêutico, tornando possível ajuste da dose caso necessário (SANTOS, 2008). Para administração intravenosa nos cães, é recomendado administrar na forma lenta, pois se aplicado rapidamente pode causar efeitos adversos e tóxicos (VIDAL, 2016).

A biotransformação da digoxina ocorre cerca de 85% nos rins, 15% no fígado. Por outro lado, verifica-se que quanto à concentração, 20% das moléculas encontram-se ligadas diretamente com as proteínas plasmáticas. Desta forma, seu uso é limitado em pacientes em estágios avançados de doença renal, uma vez que a degradação do fármaco se encontra comprometida (HABER *et al.*, 1980). Em felinos não é recomendado o uso da digoxina, visto que possuem uma grande variabilidade individual em relação à resposta farmacológica e clínica aos digitálicos, sendo facilmente intoxicados. Há escassez de estudos em relação a farmacocinética no gato, mas sabe-se que a mesma possui uma meia-vida de 2,5 dias nesta espécie mesmo a dose sendo baixa. Para ambos os digitálicos, a formulação de elixir é pouco palatável e normalmente difícil de ser administrada em felinos. Nestes casos, é recomendado o uso da digitoxina, pois a é eliminada pela bile e tem efeito parassimpático menor (VIDAL, 2016). Em pacientes que apresentam hipersensibilidade a digoxina ou a

outros glicosídeos digitálicos deve-se tratar com cuidado usando doses menores (SPINOSA *et al.*, 2006).

A intoxicação ocorre, muita das vezes, em animais portadores de distúrbios eletrolíticos, disfunção renal e uso concomitante de substâncias que potencializam os efeitos da digoxina. Câmara *et al.* (1986) fizeram um estudo em pacientes com insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia chagásica demonstrando a ocorrência de deficiência de magnésio (Mg) em 66% dos pacientes avaliados, quando realizada a mensuração do magnésio muscular (intracelular), e de 33% quando mensurava-se o Mg sérico; a deficiência de Mg esteve fortemente associada à intoxicação digitálica e com arritmias ventriculares graves, devido ao fato de o magnésio ser um co-fator da enzima Na-K-ATPase, sendo necessária sua reposição para corrigir o potássio intracelular.

Uma das alterações laboratoriais decorrentes da intoxicação digitálica é a hipercalemia em casos agudos, na qual ocorre devido à inibição de ATPase sódio-potássio. Já a toxicidade em casos crônicos é mais difícil de ser diagnosticada, pois ocorre mais comumente em pacientes geriátricos, resultante na maioria das vezes de interações medicamentosas ou alterações renais, alterando a farmacocinética da digoxina levando a toxicidade mesmo em doses terapêuticas (LEVINE e SKOLINIK, 2016).

Em relação aos achados eletrocardiográficos, é possível citar: achatamento ou inversão de onda T, menor duração do intervalo QT, e infradesnível do segmento ST, o que é denominado de segmento ST em colher (as alterações eletrocardiográficas não são exclusivas de intoxicação). As arritmias que podem ocorrer são os bloqueios atrioventriculares, as contrações prematuras ventriculares e, em casos graves, a fibrilação ventricular (ZIPPE *et al.*, 2006). Bloqueios sinoatriais, bloqueios atrioventriculares, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular também podem ser observados (GHEORGUIADE *et al.*, 2006).

Nas intoxicações agudas, os níveis séricos de potássio são essenciais para o diagnóstico, uma vez que a hipercalemia predispõe a agravação da intoxicação e reduz a eficácia dos antiarrítmicos. A hipercalemia reduz o potencial de repouso da membrana do músculo cardíaco, despolarizando a membrana parcialmente, provocando diminuição da contratilidade miocárdica e favorecimento de aparição de arritmias ventriculares (MANN *et al.*, 2014). A intoxicação aguda pode resultar em

níveis de potássio sérico marcadamente elevados, sendo este o melhor indicador de toxicidade e de prognóstico (CAUFFIELD *et al.*, 1997).

Em casos de intoxicação digitalica aguda, a dosagem sérica de digoxina pode ser realizada em até 6 horas da ingestão e, em casos de toxicidade crônica, a dosagem deve ser feita na admissão. Devido a uma fase de distribuição relativamente lenta, os níveis elevados de digoxina após uma ingestão recente nem sempre são indicadores precisos da concentração nos locais receptores. Vale ressaltar que o nível da digoxina sérica não deve ser o único fator no estabelecimento do diagnóstico de toxicidade da digoxina (THACKER; SHARMA, 2007). Medicamentos como amiodarona, claritromicina, eritromicina, quinidina, verapamil, itraconazol e ciclosporina aumentam o nível sérico da digoxina quando usados em conjunto, elevando o risco de intoxicação digitalica (MANN *et al.*, 2014).

O potássio sérico deve ser mensurado em todos os pacientes. Em geral, os níveis são normais ou baixos devido à terapia diurética concomitante, como a furosemida, mas podem ser elevados em pacientes com disfunção renal. Nos pacientes cardiopatas, se faz necessário a dosagem devido a competição pelo mesmo receptor que os digitalicos e níveis baixos de potássio aumentam a disponibilidade de receptores favorecendo o quadro de intoxicação (RAMIRES e BATLOUNI, 2004). Nenhum elemento isolado exclui ou confirma o diagnóstico de intoxicação digitalica, sendo assim, o histórico, exame físico e exames laboratoriais cruciais para melhor entendimento individual (LIP *et al.*, 1993).

O tratamento da intoxicação consiste na redução da dose da administração do fármaco e retorno da concentração sérica dentro dos níveis terapêuticos (1 a 2 ng/ml) sempre se atentando ao grau (STRICKLAND, 2008). A dosagem individual é necessária para adquirir a concentração plasmática desejada em cães (WHITTEM *et al.*, 2000).

Caso a intoxicação seja recente, é possível realizar a indução do vômito ou lavagem gástrica, bem como uso de carvão ativado (VIDAL, 2016). Na existência de bradicardia, indica-se o uso de atropina, além de fenitoína para restaurar bloqueios cardíacos. A fluidoterapia é recomendada para manutenção da excreção do fármaco por via renal e tratamento de hipotensão. Vidal (2017) demonstrou a eficácia do uso de antídoto (anticorpos Fab específicos-Digibind) para casos de intoxicações, obtendo

resultado positivo, devido ao fato de que este liga-se à digoxina circulante, inativando-a.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes portadores de arritmias supraventriculares que são frequentemente tratados com digoxina devem ser monitorados laboratorialmente tanto em relação aos níveis séricos do fármaco quanto do potássio, com o objetivo de reduzir as chances de intoxicação por digitálicos na rotina clínica veterinária.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, K.S.; GHEORGHIADÉ, M. et al. Patients With Mild Heart Failure Worsen During Withdrawal From Digoxin Therapy. **J Am Coll Cardiol**. v. 8, p. 30-42, 1997.
- AMBROSY, A.P.; BUTLER, J.; AHMED, A. et al. Digoxin in Worsening Heart Failure, **JACC**, v. 3, p. 63-1823, 2014.
- CAMARA, E.N. Uso de Digoxina na Insuficiência Cardíaca Crônica com Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo. **COORDENAÇÃO DAS DIRETRIZES DO HUPES Núcleo de Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidências (NEC)**. 2012.
- CÂMARA, E.J.N.; CRUZ, T.R.P.; NASSRI, J.M.; RODRIGUES, L.E.A. Muscle magnesium content and cardiac arrhythmias during treatment of congestive heart failure due to chronic chagasic cardiomyopathy. **Brazilian J Med Biol Res**. v. 19, p. 48-59, 1986.
- CAUFFIELD, J.S.; GUMS, J.G.; GRAUER, K. The serum digoxin concentration: ten questions to ask. **Am Fam Physician**. v. 56, p. 495-503; 509-510, 1997.
- DE RICK, A. et al. Pharmacokinetics of digoxin. **Am J Vet Res**. v. 3, n. 9, p. 811-18, 1978.
- FERGUSON, D.W.; BERG, W.J.; SANDERS, J.S. et al. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. **Circulation**, v. 7, n. 7, p. 65-80, 1989.
- FIGUEIREDO, E.L.; MACHADO, F.P. Os papéis da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca: Uma revisão geral. **Insuf Card**. v. 5, n. 2, p. 72-78, 2010.
- GFELLER, R.W.; MESSONNIER, S.P. **Manual de toxicologia e envenenamento em pequenos animais**. 2ªed. São Paulo, editora Roca, p. 132135, 2006.
- GHEORGHIADÉ, M.; VAN VELDHUISEN, D.J.; COLUCCI, W.S. **Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders**. **Circulation**. v. 64, p. 2556, 2006.

GIMÉNEZ, J.N. et al. Fármacos utilizados nas emergências de cães cardiopatas. **Rev. Cient. Elet. Med Vet.**, Garça-SP, ano VII, n. 12, jan, 2009.

GOODMAN & GILMANS. **The pharmacological basis of theurapeutics**. 10^aed., editores Hardman, JG e Limbird, LE. New York: McGraw-Hill, p. 2148, 2001.

HABER, E.; JOHNSON, R.A.; BELLER, G.A. **Uso Clínico e a Farmacologia da Digitalis**. p. 10, 1980.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 783, 1982.

LEVINE, M.; SKOLINIK, A.B. **Digitalis glycosides in tintinalli emergency medicine**, 2016.

LIP, G.Y.; METCALFE, M.J.; DUNN, F.G. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. **Postgrad Med J**, v. 69, p. 337, 1993.

LOPES, A.C. Editorial. Digital e sua importância atual no tratamento da insuficiência cardíaca. **Rev Ass Med Brasil**, v. 1, n. 2, p. 43, 1997.

MANN, D.; ZIPES, D.P.; LIBBY, P. et al. **Braunwald Tratado de Cardiología: Texto de Medicina Cardiovascular**. 10. ed. Madrid: Elsevier., 2014.

PACKER, M.; COATS, A.J.; FOWLER, M. B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. **N Engl J Med**, v. 8, p. 344-1651, 2001.

RAMIRES, J.A.S.; BATLOUNI, M. **Farmacologia e terapêutica cardiovascular**, 2ed. Ed Atheneu, p. 671, 2004.

SANTOS, L.M. Agentes inotrópicos e cronotrópicos positivos. **Rev. Eletr Med. Vet.**, v. 6, n. 11, p. 117-125, 2008.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 4^aed. Rio de Janeiro, p. 897, 2006.

SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 6^aed. Rio de Janeiro, p. 972, 2017.

STEINER, J.F.; ROBBINS, L.J.; HAMMERMEINSTER, K.E. et al. Incidence of digoxin toxicity in outpatients. **West J Med**. v. 8, n. 2, p. 161-474, 1994.

STIVANIN, S.C.B. **Desequilíbrio eletrolítico: sódio, potássio e cloro. Seminário apresentado na disciplina Transtornos Metabólicos dos Animais Domésticos**, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p. 10, 2014.

STRICKLAND, K.N. Pathophysiology and terapy of heart failure. In TILLEY L P **Manual of canine and feline cardiology**. St Louis Mo: Elsevier Saunders. 2008.

TÁRRAGA, K.M. **Medicamentos que atua, no sistema cardiovascular: Inotrópicos positivos e vasodilatadores.** In: SPINOSA, H.S.; GÓNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 918, 2006.

THACKER, D.; SHARMA, J. Digoxin toxicity. **Clin Pediatr (Phila).** v. 46, p. 276, 2007.

TORRETTI, J.; HENDLER, E.; WEINSTEIN, E et al. Functional significance of Na-KATPase in the kidney: effects of ouabain inhibition. **Am J Physiol,** v. 2, n. 2, p. 405-1398, 1972.

VIDAL, B.L. Universidade De Brasilia Faculdade De Faculdade De Agronomia e Medicina Veterinaria; **Uso De Inotropicos Positivos Em Caes a Gatos.** Brasilia-DF: UnB, 2016.

VIDAL, B.L. **Uso de inotrópicos positivos em cães e gatos.** Universidade de Brasília. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2017.

WILLIAMSON, K.M.; THARASHER, K. A.; FULTON, K.B et al. Digoxin toxicity: an evaluation in current clinical practice. **Arch Intern Med.** v. 158, p. 244-449, 1998.

WHITTEM, T. et al. The Population Pharmacokinetics of Digoxin in Dogs with Heart Disease. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.** v. 23, p. 261-263, 2000.

ZIPPE, D.; LIBBY, P.; BONOW, R. et al. **Braunwald Tratado de Cardiología.** 7ed. Madrid: Elsevier España, S.A., 2006.