
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDE**

MODALIDADE CLÁSSICA

**MONITORAÇÃO TERAPÊUTICA DAS CONCENTRAÇÕES
PLASMÁTICAS DA DIGOXINA EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Salvador Rassi**

**UFG
2008**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MODALIDADE CLÁSSICA

**MONITORAÇÃO TERAPÊUTICA DAS CONCENTRAÇÕES
PLASMÁTICAS DA DIGOXINA EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Salvador Rassi**

**UFG
2008**

**BANCA EXAMINADORA DA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluna: Isabel Cristina Medeiros Barros

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha

Co-Orientador: Prof. Dr. Salvador Rassi

Membros:

1. Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha (FF-UFG)

2. Profa. Dra. Clévia Ferreira Duarte Garrote (FF-UFG)

3. Prof. Dr. Renzo Freire de Almeida (FF-UFG)

OU

4. Prof. Dr. Salvador Rassi (FM-UFG)

5. Profa. Dra. Maria Teresa Freitas Bara (FF-UFG)

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

Data: 27/10/2008

Dedico este trabalho

À minha querida mãe Maria Isabel que sempre me acompanhou e incentivou em todos os momentos de minha vida e que não está mais entre nós. Mãe, esposa, avó, sogra e amiga que nunca mediu esforços para ajudar. Deus a levou para descansar, pois sua missão aqui na Terra já fora cumprida. Dedico este título a você mamãe, que queria me ver cumprir mais esta importante etapa de minha vida.

À Deus, com seus trilhões de nomes, impermanente e onipresente, sem passado e sem futuro, em nós e conosco. Sem a força do Ser, a Natureza, e todas as obras humanas, não se manifestariam...

Agradecimentos

À Universidade Federal de Goiás, em especial ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela oportunidade oferecida.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha pela confiança depositada, incentivo nas dificuldades e vitórias alcançadas e seriedade e competência no desenvolvimento da pesquisa;

Ao Dr. Salvador Rassi pela co-orientação e disponibilização do ambulatório para a seleção dos pacientes;

Aos pacientes que participaram e colaboraram com a investigação. Sem sua participação a pesquisa não seria possível;

A equipe de trabalho, médicos residentes e enfermagem, do ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás;

Ao Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha pelo apoio na coleta do material biológico, em especial a Ramias Freire pela prestatividade a todo o momento;

A Elis Marra, aluna de Trabalho de Final de Curso da Faculdade de Farmácia da UFG pela colaboração no desenvolvimento da pesquisa.

Sumário

| ASSUNTO | p. |
|--|----|
| RESUMO | x |
| ABSTRACT | xi |
| INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Definição da insuficiência cardíaca. | 1 |
| 1.2. Epidemiologia da insuficiência cardíaca | 1 |
| 1.3. Avaliação do Prognóstico e critérios de gravidade | 3 |
| 1.4. Tratamento da insuficiência cardíaca | 7 |
| 1.4.1. Digoxina | 8 |
| 1.5. Monitoração Terapêutica de Fármacos | 15 |
| OBJETIVOS | 21 |
| METODOLOGIA | 22 |
| RESULTADOS | 26 |
| DISCUSSÃO | 32 |
| CONCLUSÕES | 38 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 40 |
| ANEXOS | 48 |

Tabelas, Figuras e Anexos

| Lista figuras, tabelas, quadros e anexos | p. |
|--|-----------|
| Figura 1. Internações por IC entre 2000 e 2007 no Brasil (www.datasus.gov.br). | 2 |
| Figura 2. Taxa de mortalidade por IC entre 2000 e 2007 no Brasil (www.datasus.gov.br). | 3 |
| Figura 3. Valores de concentração plasmática da digoxina (ng/mL) de 15 pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, submetidos à análise por imunoensaio e por LC-MS/MS (N = 46). | 28 |
| Figura 4. Valores de concentração plasmática da digoxina (ng/mL) de 15 pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, por imunoensaio e por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS), apresentados na forma de média \pm DP (N = 46). Valores estatisticamente significativos (P < 0,05; ANOVA, Teste de Tukey). | 28 |
| Figura 5. Digoxinemia por LC-MS/MS, comparação com a faixa terapêutica da literatura (0,5 a 2,0 ng/mL) (N = 23). | 29 |
| Figura 6. Digoxinemia de 8 pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS) (n = 16), variação entre coletas, representadas por barras pareadas (1ª e 2ª coletas; P = paciente; A = 2ª coleta). | 30 |
| Figura 7. Digoxinemia de 8 pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, por imunoensaio (n = 16), variação entre coletas, representadas por barras pareadas (1ª e 2ª coletas; P = paciente; A = 2ª | 30 |

| | |
|---|----|
| coleta). | |
| Quadro 1. Etiologia da IC em países em desenvolvimento (MENDES, 2001). | 5 |
| Quadro 2. Insuficiência Cardíaca: Classificação Funcional. | 6 |
| Quadro 3. Preditores de mau prognóstico na insuficiência cardíaca. | 7 |
| Quadro 4. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina em adultos. | 11 |
| Quadro 5. Manifestações não-cardíacas por intoxicação digitálica (CHUNG, 1971). | 12 |
| Quadro 6. Critérios cardíacos para a presença ou a ausência de intoxicação digitálica (SMITH & HABER, 1970; CHUNG, 1971). | 13 |
| Quadro 7. Fármacos que interagem e afetam a farmacocinética da digoxina. | 14 |
| Quadro 8. Interpretação do grau de obesidade baseado no IMC (ABESO). | 24 |
| Tabela 1. Características dos pacientes à inclusão no estudo. | 26 |
| Anexo 1. Cópia do comprovante de aprovação do protocolo no Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do HC-UFG sob o número 020/2007. | 47 |
| Anexo 2. Modelo do Termo de consentimento livre e esclarecido. | 48 |
| Anexo 3. Formulário Monitoração Terapêutica de Fármacos (MTF): DIGOXINA. | 50 |

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DIG – *digoxin investigation group*.

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica.

DP – desvio-padrão da média.

EDTA – ácido etileno-diamino-tetracético.

EV – endovenoso.

FE – fração de ejeção.

HC-UFG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

IC – insuficiência cardíaca.

ICC - insuficiência cardíaca congestiva.

IECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina.

IMC - Índice de Massa Corporal.

LC-MS/MS – *liquid chromatography mass spectra* (cromatógrafo líquido de alta eficiência acoplado a espectrômetro de massa).

MTF - monitoração terapêutica de fármacos.

NYHA - *New York Heart Association*.

SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

$t_{(1/2)\beta}$ - meia-vida de eliminação plasmática.

SUS. – Sistema Único de Saúde

T_{\max} – tempo para atingir a C_{\max} (concentração máxima).

TNF- alfa - fator alfa de necrose tumoral.

VE - ventrículo esquerdo.

Resumo

Investigou-se o perfil clínico, laboratorial e as concentrações de digoxina plasmática em 15 pacientes com insuficiência cardíaca (IC) atendidos no Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG. Objetivou-se estudar o perfil de concentrações plasmáticas de digoxina em pacientes com IC, utilizando dois métodos analíticos, e descrever a digoxinemia considerando os dados clínicos, laboratoriais, hábitos, IMC e consumo de medicamentos. A metodologia utilizada consistiu de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (LC/MS/MS) e Imunoensaio, aplicação de questionário e consulta a prontuários. Como resultados, observou-se: 87% dos pacientes maiores que 46 anos de idade (33% acima de 61), a maioria masculina, a IC de origem chagásica apresentou maior ocorrência, seguida da hipertensiva e idiopática (59%); IC classe funcional II (53,33%); hipertensão e diabetes destacaram-se como co-morbidades (26,67% e 20%); tabagismo, sobrepeso e obesidade grau I apresentaram baixa ocorrência. Nenhum dos pacientes apresentou dados clínicos relevantes sugestivos de intoxicação digitalica. Não houve alterações em exames bioquímicos e hematológicos. A fração de ejeção média foi $41,7 \pm 9\%$, portanto nenhum paciente apresentou FE como preditor de mau prognóstico. Vários fármacos com potencial de interação estiveram associados ao tratamento, aparentemente sem alterações. Houve diferença significativa ($P < 0,05$, ANOVA, Teste de Tukey) entre os métodos analíticos. No método de imunoensaio, todos os pacientes estavam dentro da faixa terapêutica (0,5-2,0 ng/mL), enquanto que pelo método LC-MS/MS, 8 pacientes estariam em sub-dosagens. Entretanto, nenhum paciente apresentou sinais ou sintomas de intoxicação ou de ineficácia da digoxina, demonstrando variabilidade biológica. Os dois métodos são úteis, desde que haja uma correlação com o estado clínico e laboratorial dos pacientes.

Abstract

It was investigated the clinical, lab and plasma digoxin concentration profiles in 15 cardiac heart failure (CHF) outpatients of the Cardiac Heart Service of the Goiás Federal University Clinical Hospital. It was aimed to know plasma digoxin concentration profile in 15 cardiac heart failure (CHF) outpatients by two analytical methods, taking account clinical, laboratorial, habits, anthropometric data and drug usage. Digoxin dosage was developed by LC/MS/MS and immunoassay methods; questionnaire and consults handbooks were performed. Results and Conclusions: 87% of the patients who over 46 years of age (33% above 61), the masculine majority; the IC of Chagas disease origin presented greater occurrence, followed of the hipertensive and idiopatic (59%); IC functional classroom II (53.33%); hypertension and diabetes had been distinguished as co-morbidities (26.67% and 20%); tobaccoism, overweight and obesity degree I had presented low occurrence. No patients presented relevant clinical data suggestive of digitalis intoxication. No observed changes in biochemical and hematological exams. The ejection fractions were good by means $41.7 \pm 9\%$. Some drugs with interaction potential had been associated to the treatment, apparently without alterations. Statistical significative difference between both methods was observed ($P < 0.05$, ANOVA, Tukey Test). In the immunoassay method, all the patients were inside of the therapeutical range (0, 5-2, 0 ng/mL), whereas for the LC-MS/MS method, 8 patients they would be in sub-therapeutical concentrations. However, no patient presented signals or symptoms of poisoning or inefficacy of the digoxin, demonstrating biological variability. The two methods are useful, since that it has a correlation with the clinical and laboratorial state of the patients.

1. Introdução

1.1. Definição da insuficiência cardíaca.

A insuficiência cardíaca é definida como a síndrome clínica na qual uma alteração estrutural ou funcional do coração leva a incapacidade do coração de ejetar e/ou acomodar sangue dentro dos valores pressóricos fisiológicos, causando limitação funcional e necessidade de intervenção terapêutica imediata (BOCCHI et al, 2005).

1.2. Epidemiologia da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) tornou-se um problema de saúde pública, considerando sua crescente incidência e prevalência, bem como suas implicações socioeconômicas, o que leva ao interesse no seu estudo (TIMERMAN & CÉSAR, 2000).

A epidemiologia da insuficiência cardíaca não está inteiramente esclarecida, pois dentre as doenças cardiovasculares, a IC é aquela cujos estudos epidemiológicos são mais difíceis de serem realizados devido à falta de concordância universal quanto à definição e critérios diagnósticos (BOCCHI et al, 2005). Comparações nacionais e internacionais são difíceis, e os dados de mortalidade, estudos *post mortem* e índices de internações hospitalares não são facilmente traduzidos em incidência e prevalência. Estes indicadores parecem ser semelhantes em muitas pesquisas diferentes, apesar da variação nos níveis de fração de ejeção, e esta conclusão não está inteiramente esclarecida (DAVIS et al, 2006).

A prevalência atual estimada para a insuficiência cardíaca varia de 1% a 2% da população nos sete maiores mercados farmacológicos (Estados Unidos, França, Alemanha, Itália, Japão, Espanha e Reino Unido). Aproximadamente 23 milhões de

peças são portadoras de insuficiência cardíaca e 2 milhões de novos casos de insuficiência cardíaca são diagnosticados a cada ano no mundo. Em contraste com outras doenças cardíacas que vêm apresentando declínio nas últimas décadas, a incidência da insuficiência cardíaca está aumentando (POLANCZYK, 2006).

Segundo o Manual de Cardiologia da SOCESP (TIMERMAN & CÉSAR, 2000), estima-se que de 4 a 5 milhões de americanos sejam portadores de IC, surgindo 400.000 novos casos a cada ano, resultando em aproximadamente um milhão de hospitalizações por ano, sendo o diagnóstico mais comum em pacientes hospitalizados acima dos 65 anos.

Não existem estudos epidemiológicos envolvendo a incidência de insuficiência cardíaca no Brasil, porém, de acordo com outros países, pode-se estimar que até 6,4 milhões de brasileiros sofram de insuficiência cardíaca (GUIMARÃES et al, 2002).

Na Figura 1, segundo dados obtidos do Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde, o período de 2000 a 2007 demonstra declínio no número de internações por insuficiência cardíaca, mas esta redução é aparente. A Figura 2 demonstra que, no mesmo período, a mortalidade hospitalar vem aumentando (BRASIL, 2008a).

A justificativa para esta situação é a falta de vagas para internação de pacientes com insuficiência cardíaca ou a substituição por internações de doenças menos onerosas, fazendo com que muitos pacientes com insuficiência cardíaca recebam tratamento inadequado, o que projeta para o futuro uma epidemia sem precedentes (NETO, 2004).

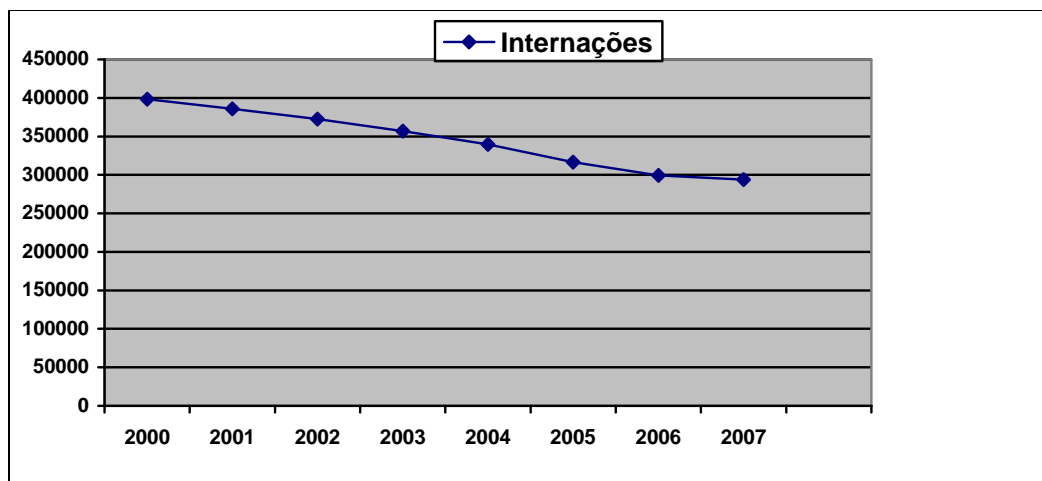


Figura 1. Internações por insuficiência cardíaca entre 2000 e 2007 no Brasil (www.datasus.gov.br).

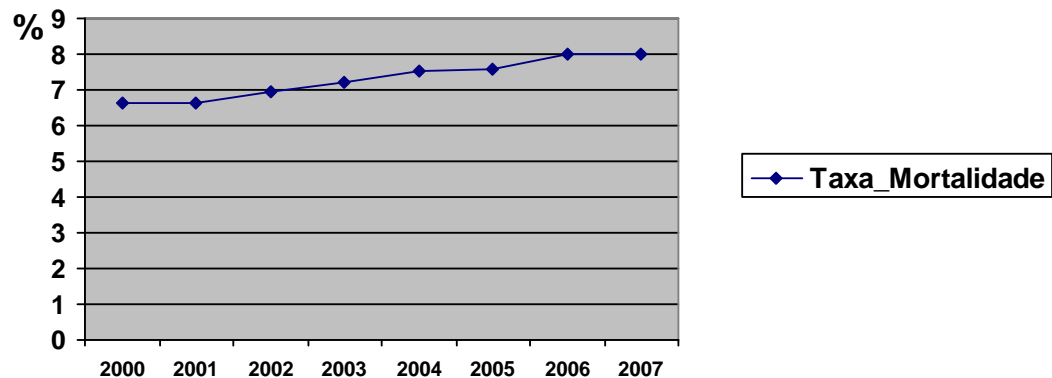


Figura 2. Taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca entre 2000 e 2007 no Brasil (www.datasus.gov.br).

O estudo Framingham, marco na história da Cardiologia, envolveu um grupo de 5.209 indivíduos que foram avaliados bienalmente desde 1948, e depois foram incluídos seus filhos a partir de 1971. Essa grande e única base de dados foi empregada para determinar a incidência e a prevalência de insuficiência cardíaca, definida com critérios clínicos e radiográficos consistentes (DAVIS et al, 2006; POLANCZYK, 2006).

1.3. Avaliação do prognóstico e critérios de gravidade

Dados do estudo de Framingham, publicados em 1993, demonstram que a IC permanece como doença letal, cuja evolução é influenciada pelo sexo e pela idade. A sobrevida média após o estabelecimento da doença foi de 1,7 para os homens e 3,2 anos para as mulheres (TIMERMAN & CÉSAR, 2000). A mortalidade aumenta com o avanço da idade em ambos os sexos. Neste estudo foi encontrada mortalidade de 37% para homens e 38% para mulheres, após dois anos do diagnóstico de IC. Após seis anos, 82% dos homens e 67% das mulheres haviam falecido (GUIMARÃES et al, 2002).

Além do sexo e idade, outros fatores como a presença de co-morbidades, a etiologia, a classe funcional, índice cardiorácico, fração de ejeção, variáveis hemodinâmicas, sistema neuro-hormonal, função tireoidiana, arritmias cardíacas e disfunção anatômica influenciam no prognóstico da insuficiência cardíaca (LESSA, 2001).

Dá-se especial atenção à presença de co-morbidades, já que foi um fator presente na coorte de Framingham, destacando-se a hipertensão arterial e *diabetes*

mellitus. Quanto á hipertensão arterial, o que se sabe é que aumenta em três vezes o risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC), além disso, hipertensão persistente em pacientes com ICC piora o desempenho cardíaco. Já em relação ao *diabetes mellitus*, este aumenta o risco de desenvolver ICC duas vezes mais em mulheres que em homens, independentemente do risco de doença arterial coronariana. O risco de desenvolver ICC é aumentado em cinco vezes quando diabetes e hipertensão estão presentes juntas (DAVIS et al, 2006).

Outro fator prognóstico importante é a etiologia. A identificação da etiologia e a remoção da causa subjacente, quando possível, é a mais importante e desejável medida para o planejamento terapêutico.

Nota-se, a partir daí, que a insuficiência cardíaca não é uma doença específica, mas uma síndrome que apresenta manifestações clínicas diversas tais como, dispnéia e/ou fadiga, retenção hídrica pulmonar e/ou periférica, na presença de uma anormalidade subjacente da estrutura ou função cardíaca decorrentes do fator etiológico primário, dentre outros fatores (TIMERMAN & CÉSAR, 2000; BOCCHI et al, 2005).

O mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos de IC pode ser a disfunção sistólica, diastólica ou ambas, de um ou ambos os ventrículos. A IC em adultos está, geralmente, relacionada à disfunção ventricular esquerda sistólica, ou seja, IC sistólica, mas cerca de 30% dos adultos com IC clínica tem disfunção diastólica isolada do ventrículo esquerdo (VE), caracterizando a IC diastólica (BOCCHI et al, 2005).

A causa mais comum de IC, na prática, é a redução da contratilidade miocárdica, associada à cardiopatia isquêmica, miocardiopatia dilatada idiopática, hipertensiva ou doença de Chagas. A hipertensão arterial sistêmica foi, durante muito tempo, a principal causa, porém a doença cardíaca isquêmica é atualmente a causa mais freqüente (BOCCHI et al, 2005).

Em uma revisão da literatura, MENDEZ & COWIE, em 2001, apresentaram as principais etiologias para a insuficiência cardíaca em países em desenvolvimento (Quadro 1).

Quadro 1. Etiologia da insuficiência cardíaca em países em desenvolvimento (MENDEZ & COWIE, 2001).

| | Isquêmica | Hipertensiva | Dilatada | Reumática | Chagas |
|-----------------|-----------|--------------|----------|-----------|--------|
| África | | | | | - |
| — Sul Nigéria | 3% | 35% | 9% | 10% | - |
| — Norte Nigéria | 0% | 11% | 31% | 13% | - |
| — Quênia | 2% | 17% | 25% | 32% | - |
| América Central | | | | | - |
| — Antígua | 33% | 41% | 5% | 12% | - |
| América do Sul | | | | | |
| — Argentina | 30% | 21% | 14% | 17% | 3% |
| — Brasil | 33% | 7% | 26% | 22% | 6% |
| Ásia | | | | | - |
| — Hong Kong | 35% | 50% | 10% | 12% | - |
| — Índia | 27% | combinada | - | 52% | - |

No estudo Framingham, a doença cardíaca isquêmica foi responsável pela insuficiência cardíaca em 54% dos casos. A hipertensão arterial sistêmica isolada foi considerada causa de insuficiência cardíaca em 24% dos casos, a doença valvar em 16% e outras causas de origem desconhecida em 7% (TIMERMAN & CÉSAR, 2000).

A classificação da insuficiência cardíaca sofreu algumas alterações nos últimos anos. A mais antiga leva em conta a classe funcional dos pacientes e foi proposta pela New York Heart Association (NYHA) em 1964 (FISCHER, 1972) (Quadro 2), variando dos assintomáticos até aqueles com dispnéia em repouso. A mais recente define estágios que enfatizam a evolução e a progressão da doença, variando de assintomáticos e que não têm lesão em órgãos-alvo, até aqueles com insuficiência cardíaca refratária (HUNT et al, 2001). Outra classificação define essa síndrome como nova, crônica, aguda, descompensada ou com exacerbação dos sintomas (FELKER et al, 2003). A forma crônica tem seu fundamento na ativação neuro-humoral, enquanto a descompensada baseia-se na hipervolemia, no baixo débito e no edema agudo de pulmão. Se levarmos em conta apenas a função ventricular esquerda, esta pode ser deprimida ou preservada, com ou sem sintomas.

A industrialização e a urbanização, apesar de melhorarem a qualidade de vida, implicam mudanças na dieta alimentar (aumento de calorias, sal e gordura), aumento do hábito de fumar, falta de exercícios físicos e obesidade (YUSUF et al, 2001). A consequência natural é o desenvolvimento de hipertensão arterial, diabetes e doença das artérias coronárias, sendo a insuficiência cardíaca a via final dessas e de outras doenças, como resultado do dano que o músculo cardíaco sofreu.

Portanto, não é incomum classificar a etiologia da insuficiência cardíaca em isquêmica e não-isquêmica (BOCCHI et al, 2005).

Quadro 2. Insuficiência Cardíaca: Classificação Funcional.

| Classe funcional | Sintomas |
|------------------|---|
| I | Assintomático nas atividades usuais |
| II | Sintomas desencadeados por esforços habituais |
| III | Sintomas presentes em esforços menores |
| IV | Sintomas em repouso ou aos mínimos esforços |

FONTE: FISHER, J.D., 1972.

Além desses fatores prognósticos, existem também alguns fatores de risco, tais como sobrepeso e obesidade, tendo sido encontrado no Estudo Framingham que o risco relativo de desenvolver insuficiência cardíaca aumentava em 5% (homens) e 7% (mulheres) a cada unidade a mais no Índice de Massa Corporal (IMC) (BEVACQUA, 2007). Já existem estudos explicando a fisiopatologia da IC na obesidade como uma entidade fisiopatológica. O importante é que a obesidade comprovadamente aumenta a morbidade e mortalidade na IC, devendo ser analisada juntamente com os outros fatores de risco (BEVACQUA, 2007).

Após o desenvolvimento de disfunção ventricular, a insuficiência cardíaca usualmente progride de forma imprevisível, com piora dos sintomas, evoluindo de forma inexorável até a morte. Vários estudos relatam os preditores de mau prognóstico com objetivo de otimizar a função cardíaca remanescente, controlar fatores precipitantes ou agravantes, retardar a progressão da doença, impedir ou minimizar o afastamento sociolaboral do doente e auxiliar os profissionais de saúde no atendimento ao paciente com IC (GUIMARÃES, 2002; TREZZA, 2004, NETO, 2004, RASSI et al, 2005, AHMED, 2008). Os preditores de mau prognóstico estão expostos no Quadro 3.

Quadro 3. Preditores de mau prognóstico na insuficiência cardíaca.

Idade > 65 anos
Classe funcional III e IV (NYHA)
Cardiomegalia acentuada (índice cardiotorácico > 0.55)
Fração de ejeção < 30 %
Diabetes mellitus, Doença pulmonar associada, Anemia
Dilatação progressiva do ventrículo esquerdo
Creatinina > 2,5 mg/%, Sódio plasmático < 130 mEq/L
Fibrilação atrial e arritmias complexas
Múltiplas internações falta de aderência ao tratamento.
Níveis elevados de fator natriurético atrial, interleucina-6* e de TNF- alfa*
Débito cardíaco reduzido
Ativação neuro-hormonal

Legenda: NYHA: *New York Heart Association*; mmHg: milímetro de mercúrio; mEq/L: miliequivalente por litro; mg: miligrama; TNF- alfa: fator alfa de necrose tumoral; (*) Citocinas pró-inflamatórias vasodepressoras

Fonte: GUIMARÃES et al, 2002.

Como fatores agravantes da IC ainda são citados o hipertireoidismo, distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia e/ou hipomagnesemia, hiponatremia), drogas cardiodepressoras (betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e antiarrítmicos em altas doses), drogas antineoplásicas, aumento da frequência cardíaca (HUNT et al, 2001; GUIMARÃES et al, 2002). Por outro lado o aumento da pressão arterial sistólica é citado como melhora da sobrevida na insuficiência cardíaca (LIKOFF et al, 1987; AARONSON et al, 1987; RASSI et al, 2005).

1.4. Tratamento da insuficiência cardíaca

A terapêutica da insuficiência cardíaca é constituída de tratamento farmacológico, tratamento não farmacológico e cirúrgico que serão aplicados de acordo com o grau de seriedade da síndrome. O tratamento não-farmacológico constitui-se resumidamente de: identificação da etiologia e remoção de causas não-subjacentes, eliminação ou correção de fatores agravantes, aconselhamentos sobre a doença (autocuidados), restrição de exercícios físicos, oxigenoterapia, restrição hídrica, salina e nutricional e vacinação para vírus da gripe. O tratamento farmacológico é baseado no emprego de várias classes farmacológicas simultaneamente e tem apresentado evidências consistentes da redução da morbimortalidade (GUIMARÃES et al, 2002).

Dentre as classes farmacológicas mais utilizadas estão: os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os digitálicos, os diuréticos, os antagonistas da aldosterona, os bloqueadores beta-adrenérgicos, os vasodilatadores diretos, os antagonistas dos receptores de angiotensina II, os antagonistas dos canais de cálcio, os antiarrítmicos e os anticoagulantes (GUIMARÃES et al, 2002).

1.5.1. Digoxina

Os fármacos digitálicos (digoxina, digitoxina e deslanosídeo C) se incluem na classe dos mais prescritos na IC e apresentam propriedades singulares que os distinguem das outras drogas inotrópicas positivas. Recomenda-se o uso de digitálicos em todos os pacientes sintomáticos com IC predominantemente sistólica. Seu emprego em pacientes com disfunção ventricular sistólica assintomática, em ritmo sinusal é controverso (GUIMARÃES et al, 2002).

Relembrando aspectos farmacodinâmicos, a digoxina (digitálico em estudo) inibe a sódio-potássio ATPase em nível subcelular, resultando em acúmulo de sódio intracelular e perda de potássio das células cardíacas. Em consequência, há diminuição do tempo para iniciar o potencial de ação (fase 0), diminuição da velocidade de condução e aumento da despolarização espontânea (fase 4), resultando em aumento do período refratário do nó atrioventricular (efeito cronotrópico negativo). Este efeito é também causa de taquiarritmias reentrantes induzidas por digitálicos, aumento da excitabilidade ventricular e depressão da condução atrioventricular, todos os efeitos comuns à toxicidade digitálica. Adicionalmente, o aumento na força de contração (efeito inotrópico positivo) tem sido relacionado com o aumento da concentração de cálcio intracelular (NETO, 2004; POLANCZYK, 2006).

Atualmente, já é demonstrado que a digoxina exerce um efeito inotrópico positivo em doses maiores ($\geq 0,25$ mg/dia); entretanto, em doses menores ($< 0,25$ mg/dia) esta droga exerce efeitos neuro-hormonais e tem pouca atividade inotrópica (WARE et al, 1984; URETSKY et al, 1993; PACKER et al, 1993b; DIG, 1997).

O efeito neuro-hormonal da digoxina foi inicialmente demonstrado em um pequeno estudo em 1987 (ALICANDRE et al, 1987). Seus resultados, em outros estudos (GHEORGHIADÉ et al, 2004; VAN VELDHUISEN et al, 1993), mostraram que a digoxina reduz os níveis séricos de norepinefrina. Parte da explicação para

esses efeitos está no aumento do barorreflexo de receptores que está deprimida na IC (WATANABE, 1985).

O papel da digoxina no tratamento da IC tem sido estudado ao longo dos anos, e continua a ser controverso. Na última década, estudos duplo-cegos, randomizados e placebo-controlados, renovaram os interesses do uso da digoxina no tratamento da IC. VAN VELDHUISEN et al, 1993 demonstraram que a digoxina, quando comparada com o placebo, melhora os sinais e alivia os sintomas de pacientes com IC. Entretanto, a maioria desses estudos empregou um pequeno número de pacientes, com curto período de acompanhamento e pouco significado estatístico (ROCHA & FERREIRA, 2006).

Em 1993, os estudos PROVED (URETSKY et al, 1993) e RADIANCE (PACKER et al, 1993a) examinaram os efeitos da retirada da digoxina em pacientes com IC. No PROVED, foram estudados 113 pacientes com IC em uso de digoxina e diuréticos. Os pacientes do grupo-placebo demonstraram uma piora significativa da capacidade de exercícios, piora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, aumento do peso, da frequência cardíaca e dos níveis de creatinina sérica, além de maior descompensação da IC, quando comparado ao grupo da digoxina.

O RADIANCE avaliou 178 pacientes em uso concomitante de digoxina, diuréticos e IECA. Nos pacientes que usaram placebo houve uma piora da classe funcional da IC, da capacidade de exercícios e da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo.

Ambos os estudos demonstraram que a digoxina preveniu a deterioração clínica e a hospitalização, e melhorou a tolerância ao exercício e a função ventricular esquerda, mesmo nos pacientes com IC leve. Baseado nesses resultados, a terapia com digoxina mostrou-se eficaz em pacientes com IC leve e moderada, apesar de a magnitude desse efeito ser considerada modesta, não apresentando qualquer benefício na sobrevivência desses pacientes.

O estudo DIG, 1997, foi único estudo randomizado e placebo-controlado a avaliar desfechos de morbimortalidade da digoxina nos pacientes com IC. Foram randomizados 3397 pacientes para receber digoxina e 3403 para o grupo-placebo. Os pacientes que receberam digoxina apresentaram uma redução significativa da admissão hospitalar quando essa droga foi associada a diuréticos e inibidores da ECA (URETSKY et al, 1993). Comparada com o grupo-placebo, o grupo tratado com digoxina teve 270 pacientes a menos internados por piora da IC ($p < 0,001$). Nesse mesmo estudo, a terapia com digoxina mostrou ser muito mais benéfica em

pacientes com FE = 25%, em classe funcional III ou IV (NYHA). Entretanto, nenhuma diferença foi demonstrada na mortalidade por todas as causas entre os pacientes em uso da digoxina e o grupo-placebo (PACKER, 1993a).

Após o DIG houve diminuição significativa da utilização da digoxina de 31,4% dos pacientes com IC em 2001 para 23,5% em 2004 porque o mesmo não havia mostrado impacto significativo na redução da mortalidade. Entretanto, o número de intoxicações e exposições potencialmente tóxicas, requerendo hospitalização, não mostrou redução, o que demonstra que medidas da digoxinemia por meio de monitoração terapêutica de fármacos representam uma forma de reduzir riscos, melhorar a qualidade do tratamento farmacológico e a prática da prescrição médica (HUSSAIN et al, 2006).

O estudo DIG não especificou um nível terapêutico ideal da digoxina, havendo citação do uso para exercer efeito neurohormonal em níveis plasmáticos considerados, tradicionalmente, subterapêuticos (PACKER, 1993a; ROCHA & FERREIRA, 2006).

Farmacocineticamente, a digoxina apresenta os parâmetros sumarizados no Quadro 4 (FUCHS & WANNMACHER, 1992; HALLWORTH & CAPPS, 1993; HARDMAN & LIMBIRD, 2003;). Resumidamente, a digoxina é bem absorvida por via oral, apresentando uma biodisponibilidade dependente de sua formulação, variando de 70% (comprimidos) a 95% (cápsulas). Possui elevado volume de distribuição, por acumular, principalmente, no tecido cardíaco (razão 30:1, em relação ao plasma), é pouco ligada em proteínas do plasma, possui baixo índice terapêutico (concentração terapêutica variando de 0,5 a 2,0 ng/mL) (DOHERTY et al, 1978).

Já foram encontradas concentrações plasmáticas tóxicas desde 1,7 ng/mL, sendo que seu aumento está intimamente relacionado à probabilidade de aparecimento de reações adversas (Quadros 5 e 6). A meia-vida de eliminação é de 36 h, sendo eliminada pelos rins (clearance renal de 140 ml/min; cerca de 60% da digoxina é excretada inalterada), pela bile (circulação entero-hepática de 30%) e por biotransformação (*clearance* total de 180 ml/min/m²). A digoxina atravessa barreira hematoplacentária e, no caso de insuficiência renal, deve haver reajuste de dose (FISCHER, 1972; NETO, 2004; POLANCZYK, 2006).

Quadro 4. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina em adultos (HALLWORTH & CAPPS, 1993; HARDMAN & LIMBIRD, 2003).

| Parâmetros farmacocinéticos | Valor na População normal | Valor na População especial e interação com outras substâncias |
|---|---|---|
| Biodisponibilidade (70 ± 13%) para comprimidos (Estável no urêmico, no IAM, na ICC, no hiper e no hipotireoidismo, na velhice) | 70% (comp.) 85% (elixir) 95% (cápsulas) 80% (IM) | Reduzido com uso concomitante de antiácidos contendo alumínio e produtos com caolin-pectina; aumentado por tetraciclina |
| T _{max} (tempo para concentração máxima) | 45 – 60 min | Reduzido na disfunção renal, hipotireoidismo, pacientes geriátricos, pacientes sob tratamento com quinidina, etc.; Aumentado na gravidez, hipertireoidismo, edema severo. |
| Volume de distribuição Vd (L/kg) = (3,12 CL _{Cr} + 3,84) ± 30% | 7 – 10 L/kg | Inalterado ou reduzido na ICC. |
| Ligação protéica (% B) | 25 ± 5 % | Diminuída no urêmico. |
| Concentração plasmática terapêutica (efeito inotrópico) | 0,5 – 2,0 ng/mL | Resposta alterada em pacientes com distúrbios eletrolíticos |
| Concentração plasmática tóxica | 1, 7, 2, 5, 3,3 ng/mL (probabilidade de RAM 10, 50 e 90%) | Faixa de toxicidade aumentada em crianças. |
| t _(1/2) (meia-vida de eliminação) | 36 h (39 ± 13 h) | Prolongada em doença renal, paciente geriátrico, e insuficiência cardíaca severa e no hipotireoidismo. Reduzida na gravidez e no hipertireoidismo. Inalterada na obesidade. |
| Vias de eliminação preferenciais | Renal, gastrointestinal | Pode ser influenciada pela flora intestinal. |
| Clearance total (CL _T) CL _T (mL/min/kg) = (0,88. CL _{Cr} + 3,84) ± 52% (na ICC; sem ICC: coeficiente = 1). | 180 mL/min/m ² | Diminuído no hipotireoidismo. Aumentado no hipertireoidismo, no neonato, na criança e na grávida. |
| Clearance renal | 140 mL/min/m ² | - |
| Porcentagem excretada na urina na forma inalterada | (60 ± 11%) | |
| Dose intravenosa | 72% | - |
| Dose oral | 54% | |
| Circulação entero-hepática | Acima de 30% | - |
| Transferência placentária? | Sim | - |
| Ajuste de dose na disfunção renal? | Sim | Quando a função renal é reduzida (doença renal intrínseca, idade, uso excessivo de diuréticos, ou insuficiência cardíaca grave), o metabolismo hepático e a excreção fecal aumentam; drogas como indometacina, ciclosporina, quinidina e espironolactona reduzem a eliminação da digoxina pelos rins. |

As principais apresentações farmacêuticas para a digoxina são o Lanoxin® e a Digoxina®, para uso oral e EV, em comprimidos de 0,25 mg, elixir com 0,05 mg/ml

(60 ml) e ampola com 0,5 mg em 2 ml, dos laboratórios Glaxo-Wellcome, Pharlab, Teuto, Prati Donaduzzi (MELO, 2006; BRASIL, 2008b). Até 2004, existiam cerca de 20 produtos similares, à base de digoxina, no mercado brasileiro, quando a ANVISA interveio e suspendeu a comercialização de vários medicamentos similares de baixo índice terapêutico.

Uma importante característica dos fármacos digitálicos é a sua estreita faixa terapêutica e a íntima associação dose-concentração-resposta, de modo que as reações adversas à digoxina são dose-dependentes e começam a aparecer a partir do momento em que aumenta a taxa de ocupação dos receptores. A inibição da ATPase de membrana dependente de Na^+/K^+ nas células miocárdicas, na parte extracelular da enzima, com o conseqüente aumento do Ca^{2+} intracelular, leva ao aumento da resposta contrátil cardíaca, de modo que, níveis terapêuticos de digitálicos inibem de 10 a 30% da enzima e níveis tóxicos são constatados a partir de 50% de inibição (SMITH & HABER, 1970; CHUNG, 1971; HARDMAN & LIMBIRD, 2003). Nos Quadros 5 e 6, apresentam-se as principais manifestações de reações adversas de toxicidade da digoxina.

Quadro 5. Manifestações não-cardíacas por intoxicação digitálica (CHUNG, 1971).

| Tipo de sintomas | Freqüência | Manifestações |
|------------------|------------|--|
| Gastrointestinal | Comum | Anorexia, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, constipação. |
| Neurológico | Comum | Cefalalgia, fadiga, insônia, confusão, vertigem. |
| | Incomum | Delírio, psicoses, parestesias, convulsões, neuralgia. |
| Visual | Comum | Visão colorida (usualmente verde ou amarelo), halos coloridos em volta dos objetos. |
| | Incomum | Borrada, visão brilhante. |
| | Raro | Escotomas cintilantes, micropsia, macropsia, ambliopias. |
| Miscelânea | Raro | Alergia (urticária), eosinofilia, idiossincrasia, trombocitopenia, hemorragia gastrointestinal, necrose. |

Quadro 6. Critérios cardíacos para a presença ou a ausência de intoxicação digitalica (SMITH & HABER, 1970; CHUNG, 1971).

| Toxicidade definida | Toxicidade possível | Nenhuma toxicidade |
|--|--|---|
| Ritmo sinusal com bloqueio átrio-ventricular (AV) de segundo ou terceiro graus. | Acentuada bradicardia sinusal sem história anterior ao digitalico. | Ritmo sinusal estável, documentado por ECG. |
| Fibrilação atrial com alto grau de bloqueio AV e complexos ventriculares prematuros e taquicardia atrial paroxística com bloqueio. | Bloqueio AV de primeiro grau sem história anterior ao digitalico ou outros fármacos que diminuem a condução. | Flutter atrial com bloqueio AV 2:1 a 4:1. |
| Batimentos ventriculares freqüentes ou multifocais ou bigeminismo ventricular ou taquicardia ventricular. | Batimentos ventriculares prematuros ocasionais. | Arritmia presente se o paciente está com ou sem digitalico. |
| A arritmia é completamente resolvida com a redução ou a suspensão do digitalico. | A arritmia é parcialmente resolvida quando a dose do digitalico é reduzida ou a administração suspensa. | - |

Contribuindo para as reações adversas à digoxina, existem as interações medicamentosas, principalmente aquelas que modificam parâmetros farmacocinéticos (metabolismo, excreção renal, absorção, distribuição), provocados por fármacos sintéticos (DETTLI et al, 1971; MOORADIAN, 1988; FUCHS & WANMACHER, 1992; HALLWORTH & CAPPS, 1993; TATRO, 1999;) e naturais (JOHNE et al, 1999; BECQUEMONT et al, 2001). No Quadro 7 representam-se interações medicamentosas significativas para a digoxina.

Quadro 7. Fármacos que interagem e afetam a farmacocinética da digoxina.

| Agente | Alteração |
|--|--|
| Hidróxido de alumínio gel Hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio composto Carvão ativado Colestiramina, colestipol Caolin-pectina e fibras dietéticas Metoclopramida, neomicina Sulfasalazina | Absorção gastrointestinal reduzida, que pode ser prevenida por administração de digoxina 2 h antes ou 2 h depois destes agentes |
| Antibióticos (por inibição da flora intestinal em pacientes selecionados) Anticolinérgicos (atropina, propantelina, por redução da motilidade gastrointestinal) | Absorção aumentada que pode exigir a redução nas doses de digoxina, necessitando atenção dos níveis séricos da digoxina. |
| Verapamil, diltiazem (moderado) | Redução na excreção renal e <i>clearance</i> não-renal e redução no volume de distribuição, exigindo diminuir as doses de digoxina e atenção minuciosa dos níveis séricos da digoxina |
| Espironolactona, triantereno | Redução na secreção renal tubular da digoxina pode requerer a redução nas doses de digoxina e atenção minuciosa dos níveis séricos da digoxina |
| Amiodarona | Diminuição dos <i>clearance</i> renal e não-renal da digoxina, pode aumentar a biodisponibilidade da digoxina e deslocá-la do acúmulo tecidual, requerendo redução das doses de digoxina e atenção minuciosa dos seus níveis séricos. |
| Quinidina | Excreção renal, <i>clearance</i> não-renal, volume de distribuição e ligação tissular da digoxina reduzidos, causando significativo aumento no seu nível sérico; estes efeitos necessitam, rotineiramente, da monitoração dos níveis séricos e 50% na redução da dose. |
| Diuréticos depletors de potássio (tiazida, furosemida, ácido etacrínico, etc) Anfotericina B | Níveis reduzidos de potássio predisõem pacientes à toxicidade da digoxina; os níveis séricos de digoxina e efeitos clínicos devem ser rigorosamente monitorados rotineiramente. |

Fonte: HALLWORTH & CAPPS, 1993; TATRO, 1999; MOORADIAN, 1988; DETTLI et al, 1971; FUCHS & WANMACHER, 1992

Desta forma, considerando a quantidade e a relevância de fatores relativos à insuficiência cardíaca e ao perfil cinético da digoxina (incluindo os fatores que podem alterá-lo), além da correlação dose-concentração-resposta e o estreito índice terapêutico da digoxina, além da variabilidade de sua concentração plasmática e da necessidade de uso de outros medicamentos de variadas classes terapêuticas, aumentando o risco de interações medicamentosas que podem alterar a eficácia e modificar a toxicidade do tratamento com digitálicos, é necessário fazer rigoroso

acompanhamento do tratamento e da evolução dos pacientes com IC (GOLIN et al, 1997; DRUMOND et al, 2002, KONISHI et al 2002).

1.6. Monitoração Terapêutica de Fármacos

Uma ferramenta bastante útil, para acompanhar a evolução dos pacientes, desenvolvida a partir da década de 1970, é o controle terapêutico de medicamentos com base na dosagem das concentrações plasmáticas de fármacos e no seu perfil cinético, o que ficou conhecido como “monitoração terapêutica de fármacos”, MTF (*therapeutic drug monitoring*, TDM) (HALLWORTH & CAPPS, 1993).

A MTF ou controle terapêutico de medicamentos ou *therapeutic drug monitoring* (TDM) é classicamente definida como o uso da medida do fármaco nos fluidos corporais (e.g.: sangue) para auxiliar o tratamento de pacientes sob farmacoterapia para cura, alívio ou prevenção de doenças. Pode incluir correlação com a resposta farmacológica (sinais clínicos, exames complementares) (HALLWORTH & CAPPS, 1993).

A “*International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*” adotou a seguinte definição: “**monitoração terapêutica de fármacos é a medida laboratorial de um parâmetro que, com a apropriada interpretação, influenciará diretamente nos procedimentos de prescrição**”. O mais comum é a medida, em uma matriz biológica, de um fármaco prescrito, mas poderá ser também um composto endógeno prescrito como terapia de reposição em um paciente que esteja fisiológica ou patologicamente deficiente de tal fármaco (TOUW et al, 2005).

A MTF é indicada para a individualização de dose em duas situações básicas: 1. fármacos cuja ação não pode ser acessada clinicamente e 2. os efeitos tóxicos não podem ser percebidos até que sejam irreversíveis.

Um serviço de MTF ou de farmacocinética clínica possui algumas funções importantes que poderão auxiliar no tratamento do paciente, antes de sugerir a dosagem plasmática do fármaco: seleção do fármaco, estipular posologia, avaliar a resposta do paciente, determinar a necessidade ou não da medida da concentração plasmática do fármaco e, até, realizar análise dos custos envolvidos (análises de custo-benefício, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-minimização) (TOUW et al, 2005).

Após a dosagem plasmática do fármaco, este serviço deverá fazer a avaliação farmacocinética dos níveis plasmáticos, visando reajustar a posologia e monitorar os níveis plasmáticos do fármaco, além de estipular recomendações especiais (interação medicamentosa, hábitos de higiene, horários de utilização do medicamento, dentre outras), quando necessário (HALLWORTH & CAPPS, 1993; HARDMAN & LIMBIRD, 2003).

No decorrer dos anos, desde que Bernard B. Brodie (1909-1989) (<http://history.nih.gov/exhibits/bowman/BioBrodie.htm>), destacou a correlação entre efeito e concentração dos fármacos, houve uma evolução nos princípios norteadores da MTF, que passou de uma abordagem ampla ou geral, com princípios largamente aceitos e a técnica extensivamente aplicada para uma grande variedade de fármacos e circunstâncias clínicas, para uma utilização mais restritiva (critérios específicos foram estabelecidos, definindo e limitando os tipos de fármacos e situações clínicas nas quais MTF seria mais útil) até chegar a uma abordagem racional, exigindo avaliação crítica da relação custo/benefício clínico do controle terapêutico por meio de estudos clínicos prospectivos, para a tomada de decisão acerca de monitorar ou não o paciente.

A MTF baseia-se na medida das concentrações plasmáticas dos fármacos e sua comparação com uma faixa de concentração dentro da qual ocorrem a maior parte dos efeitos terapêuticos (faixa terapêutica), estabelecida na literatura para cada fármaco ou grupos de fármacos, abaixo da qual aumentam as chances de ocorrer ineficácia e acima da qual reações adversas ocorrem com maior frequência (HALLWORTH & CAPPS, 1993; HARDMAN & LIMBIRD, 2003).

Atualmente, para o estabelecimento desta faixa, têm sido aplicados testes de correlação farmacocinética/farmacodinâmica de base populacional para drogas individuais ou grupos, visando otimizar as dosagens, melhorando os processos de desenvolvimento de fármacos, auxiliando a desenhar ensaios clínicos confirmatórios e facilitando decisões regulatórias; adicionalmente, tem havido convergência entre a MTF tradicional e os testes farmacogenéticos, o que poderá levar a dosagens de fármacos genótipo-específicas, aumentando o grau de personalização da terapêutica (SPEIGHT & SJÖQVIST, 2006).

A MTF é aplicada a alguns grupos de fármacos, em decorrência, principalmente, da estreita faixa terapêutica dos mesmos - incluindo antibióticos (especialmente aminoglicosídeos), quimioterápicos antineoplásicos (ex.: metotrexato), imunossupressores (ex.: ciclosporina), analgésicos e antiinflamatórios

(uso crônico em altas doses, tais como ácido acetil-salicílico e paracetamol), broncodilatadores (teofilina), anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, ácido valpróico, etossuximida, carbamazepina, primidona, lamotrigina), psicotrópicos tais como o lítio e os antidepressivos, alguns fármacos anti-retrovirais e, fármacos cardiovasculares, especialmente a **digoxina**, objeto deste trabalho (MOORADIAN, 1988; HALLWORTH & CAPPS, 1993; HARDMAN & LIMBIRD, 2003).

A MTF procura, sempre, tratar o paciente, e não a concentração plasmática do fármaco no paciente, de modo a alcançar os objetivos seguintes: melhorar a adesão ao tratamento; individualizar a farmacoterapia; diagnosticar intervalos posológicos longos; evitar/diagnosticar intoxicação; monitorar e detectar interações medicamentosas; direcionar suspensão do tratamento (HALLWORTH & CAPPS, 1993; GRAM, 2001; MURRAY et al, 2007). Se não forem considerados casos clínicos isoladamente, não estará sendo feita a individualização do tratamento e a “monitoração terapêutica” poderá ser apenas “mensuração terapêutica do fármaco” (DROSTE et al, 2005).

Apesar de não haver referências bibliográficas consistentes, sabe-se, por meio de participações em congressos de Análises Clínicas, Biomedicina e Toxicologia, que a MTF tem sido realizada em vários serviços laboratoriais e hospitalares no Brasil, destacando-se as cidades de São Paulo, Porto Alegre, Salvador, Recife, Rio de Janeiro, Belo Horizonte. Há muitas solicitações de MTF em Brasília-DF e, em Goiânia, há poucos laboratórios que realizam as mesmas, devido à reduzida demanda por tais exames, que ainda não fazem parte da rotina dos prescritores, apesar de amplamente aceita pela comunidade médica internacional e, até, constante das tabelas de procedimentos do SUS. Entretanto, há alguns fármacos que são monitorados de forma mandatória, mesmo em Goiânia (e.g.: ciclosporina e lítio) e outros fármacos com maior variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica, tais como a carbamazepina, o fenobarbital, a fenitoína, o metotrexato.

Para a realização de estudos de MTF com a digoxina, abordando estabelecimento de níveis terapêuticos, diagnóstico de intoxicação digitalica, avaliação de interação medicamentosa e com alimentos, têm sido utilizados variados métodos analíticos, sendo a maioria com equipamentos automatizados para imunoensaio e alguns em cromatografia líquida de alta eficiência, além de diferentes amostras biológicas, com o intuito de correlacionar a concentração aos efeitos da

digoxina no organismo (JOHNE et al, 1999; BECQUEMONT et al, 2001; DASGUPTA & DATTA, 2005; DASGUPTA et al, 2007a).

A digoxina produz como metabólitos ativos a digoxigenina monodigitoxosídeo, a digoxigenina bisdigitoxosídeo, a digoxigenina e a dihidrodigoxina, possíveis interferentes e causadores de reatividade cruzada com a digoxina, quando a mesma é dosada por métodos de imunoensaio, podendo elevar falsamente os níveis séricos da mesma (MILLER et al, 1994).

Os testes de imunoensaio para a digoxina possuem uma longa história de problemas de especificidade. Anticorpos utilizados para a dosagem da digoxina reagem não só com metabólitos, mas também com fatores imunorreativos similares à digoxina, o que tem levado ao desenvolvimento de métodos cada vez mais específicos, incluindo colunas imunorreativas até novos anticorpos monoclonais, que sejam isentos de tais influências, além de alterações como hemólise, bilirrubinemia, trigliceridemia, colesterolemia e outros fatores endógenos (LONGERICH et al, 1988; BONAGURA et al, 1995; MILLER et al, 1996; DASGUPTA et al, 2007b). É oportuno acrescentar que tal problema não é exclusivo da digoxina (PARANT et al, 2003; DASGUPTA & DATTA, 2005).

Num artigo, VALDES et al (1984), já haviam observado a reatividade cruzada da digoxina com seus metabólitos em radio-imunoensaio e enzima-imunoensaio. Eles concluíram que os metabólitos são medidos extensamente como digoxina. Devido à variabilidade biológica da atividade farmacológica dos metabólitos entre pacientes, a reatividade cruzada pode explicar alterações na correlação clínica da resposta com a medida sérica da digoxina publicados em outros estudos.

Adicionalmente, a MTF para a digoxina tem demonstrado, nas análises de custo, bom perfil de custo-efetividade e de custo-benefício, no caso de uso na insuficiência cardíaca e na fibrilação atrial (TOUW et al, 2005).

A alta sensibilidade do imunoensaio de digoxina é especialmente necessária em vista da pequena diferença que existe entre os níveis tóxicos e terapêuticos da digoxina na circulação (IMMULITE, 2005). O *Immulite 2000 Digoxin* é um imunoensaio enzimático de fase sólida, competitivo por quimiluminescência. As concentrações de digoxina isoladamente não podem ser uma garantia de toxicidade digitalica, elas devem ser suplementadas com informações clínicas e eletrocardiográficas adicionais.

Outros métodos com elevada sensibilidade também podem ser úteis, tais como os métodos cromatográficos. Dentre eles, destacam-se os métodos de cromatografia líquida de alta eficiência acoplados a detector de espectrometria de massas (LC/MS/MS), no qual a amostra (plasma) sofre um processo de extração (líquido-líquido ou em fase sólida), seguido por uma etapa de separação da digoxina de outros componentes do plasma em coluna cromatográfica, para posterior detecção e quantificação no detector de massas, garantindo elevadas seletividade e sensibilidade analíticas, descartando a interferência de metabólitos da digoxina nos resultados analíticos (PRÉMAUD et al, 2004; SMALLEY et al, 2007; SHIA et al, 2008; HASHIMOTO et al, 2008).

Neste tipo de método analítico, é imperiosa a necessidade de validação dos procedimentos, o que se faz realizando uma curva de calibração para testar a linearidade e os limites inferior e superior de quantificação. Outros parâmetros incluem exatidão, precisão e estabilidade, de acordo com a Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA (RE 899/2003).

No Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, os pacientes que utilizam digoxina correspondem a aproximadamente 25% dos atendidos, pois a maioria utiliza fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos e beta-bloqueadores. Estes pacientes não fazem doseamento plasmático da digoxina, visando melhorar a farmacoterapia. Desta forma, o perfil de concentrações plasmáticas da digoxina é desconhecido, sendo que quaisquer reajustes de dose (aumento ou diminuição) são realizados empiricamente, confiando na experiência clínica e em alguns exames, como o eletrocardiograma.

Diante dos dados apresentados, acerca da necessidade de acompanhamento dos pacientes digitalizados, a presente proposta visou, inicialmente, fazer um mapeamento das concentrações plasmáticas da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca sob tratamento crônico com medicamentos a base de digoxina, para conhecer, numérica e estatisticamente, o perfil dos mesmos e, posteriormente, propor acompanhamentos mais consistentes e coerentes com o tempo de tratamento farmacológico, tendendo à individualização terapêutica (FUCHS & WANMACHER, 1992).

2. Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL

Mapear as concentrações plasmáticas da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca sob tratamento crônico com medicamentos a base de digoxina, para conhecer, numérica e estatisticamente, o perfil dos mesmos, por dois métodos analíticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estabelecer o perfil geral dos pacientes sob uso de digoxina, atendidos no Serviço de Cardiologia do HC-UFG, em relação a alguns fatores prognósticos, como sexo, idade, índice de massa corporal, co-morbidades e etiologia da IC.
2. Dosar a digoxina em plasma por LC-MS/MS e imunoensaio e comparar os resultados da dosagem plasmática obtida pelos dois métodos analíticos;
3. Verificar os medicamentos utilizados em associação com a digoxina e sua possível interferência na farmacocinética da mesma.
4. Correlacionar os níveis de digoxina obtidos com valores de referência da literatura (terapêuticos, sub-terapêuticos e tóxicos).

3. Metodologia

O presente protocolo foi submetido à avaliação e aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do HC-UFG sob o número de protocolo 020/2007 (Anexo 1), para verificação de atendimento aos princípios e à regulamentação da Ética em Pesquisa com seres humanos, de acordo com normas do Ministério da Saúde, representado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

O estudo ora proposto é do tipo prospectivo, na forma de acompanhamentos de casos clínicos (série de casos), com a finalidade descritiva e comparativa.

Para desenvolver a estratégia para monitorar a digoxina, assumimos que existe correlação entre a concentração sanguínea do fármaco e o efeito farmacológico e tóxico, sendo este diretamente proporcional à concentração daquele fármaco.

Esta faixa de concentração terapêutica pode variar, dependendo da população sob estudo, dos horários de administração do medicamento, do método analítico empregado e do protocolo de coleta de amostra biológica.

Critérios de Inclusão: foram selecionados 17 pacientes com insuficiência cardíaca sob tratamento crônico com digoxina, junto ao Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFG. Dentre os critérios de inclusão destacam-se: idade acima de 18 anos, utilização de digoxina sozinha ou associada há pelo menos 1 mês, que seja alfabetizado ou que tenha alguma outra pessoa responsável, não estar participando de outra pesquisa, que faça retorno periódico ao hospital ou se comprometa com o cronograma de retorno e que concorde em participar da pesquisa, por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). Quando o número de pacientes foi estabilizado, interrompeu-se o

processo de coleta de sangue (período de coleta de sangue demandou cerca de 8 meses do estudo).

Selecionados os pacientes, eles receberam instruções acerca do projeto e dos benefícios da realização do doseamento da digoxina, bem como uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido.

Na amostra estudada, dos 15 pacientes, 8 fizeram a 1ª e 2ª coletas de material para a digoxinemia e 7 não retornaram para a 2ª coleta. Portanto realizamos 23 análises através do imunoensaio e 23 com o LC-MS/MS, perfazendo um total de 46 amostras analisadas.

Posteriormente, foram encaminhados para a coleta de material biológico (sangue; pelo menos 5 mL, com anticoagulante EDTA sódico) imediatamente antes da próxima dose do medicamento para obtenção de concentração mínima (C_{\min}) e somente após atingir concentrações em estado de equilíbrio (5-6 meias-vidas de eliminação ou, no caso da digoxina, de 8 a 10 dias após o início do tratamento) (KONISHI et al, 2002; DEVEAUX et al, 1997). A coleta de sangue foi repetida após intervalo de aproximadamente 30 dias. O sangue foi centrifugado a 3000 rpm/10 min, sendo o plasma armazenado a -20 °C até a análise.

Foram utilizados dois métodos para dosagem plasmática da digoxina, sendo um em cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector por espectrometria de massas (LC-MS/MS) (realizado pelo Instituto de Ciências Farmacêuticas-ICF, Goiânia-GO) e o outro, imunoensaio por fluorescência padronizada (no Laboratório Atalaia, Goiânia-GO).

A técnica analítica em cromatógrafo líquido de alta eficiência acoplado a detector por espectrometria de massas (LC-MS/MS) foi desenvolvida obedecendo às seguintes condições cromatográficas: coluna RP18e acoplada a um sistema de espectrometria de massas (API 5000) sob ionização negativa por *eletrospray* e operando no modo MRM (*multiple reaction monitoring*). A curva de calibração foi linear entre (50,0 – 6000,0 pg/ml), sendo o limite de quantificação (LOQ = 50 pg/mL), tempo de retenção (2,09 min); padrão interno dexametasona com extração líquido-líquido (recuperação mediana de 73,8%). Parâmetros de validação: exatidão (86-112,4%), precisão (4,1-11,3%) e estabilidade de acordo com a Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA (RE 899/2003) e com normas do *Food and Drug Administration*, FDA. Tal técnica foi validada para realização de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de comprimidos de digoxina, dose

única de 0,25 mg, em testes randomizados, em duas seqüências, cruzado, tendo demonstrado ser bastante específico, sensível e rápido para a quantificação plasmática da digoxina (TEIXEIRA et al, 2008).

As análises de digoxina pelo método de imunoenensaio por fluorescência polarizada (FPIA), foram realizadas com o equipamento *Immulite 2000 Digoxin*. Tal metodologia é amplamente empregada para estudos, tanto farmacocinéticos quanto de controle terapêutico (BECQUEMONT et al, 2001; JOHNE et al, 1999; KONISHI et al, 2002). Esse teste é empregado para diagnóstico *in vitro* da medida quantitativa de digoxina em soro ou plasma, como um suporte para monitoração da administração terapêutica deste cardioglicosídeo, com o intuito de evitar ou diagnosticar a toxicidade.

No momento anterior á coleta o paciente foi questionado se a dose diária de digoxina foi tomada, o que inviabilizaria a coleta de material, já que o mesmo deveria ser colhido imediatamente antes da próxima dose.

O formulário Monitoração Terapêutica de Fármacos (MTF): Digoxina (Anexo 3) teve os itens 2, 3 e 4 preenchidos pela farmacêutica através de perguntas abertas (ex. Que medicamentos o sr(a) tomou hoje?) dirigidas ao sujeito da pesquisa.

Após o período de coleta, foram obtidos os dados clínicos, laboratoriais, hábitos de higiene, antropométricos, uso de outros medicamentos e co-morbidades dos pacientes a partir de seus respectivos prontuários disponibilizados pelo Hospital das Clínicas da UFG para completar as informações no formulário citado (Anexo 3) para posterior análise.

Obtidos os dados de peso e altura, calculou-se o índice de massa corporal (IMC), segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO; <http://www.abeso.org.br>), padrão internacional para avaliar o grau de obesidade. Ele pode ser calculado através da fórmula: $IMC = \frac{P(kg)}{A(m)^2}$,

sendo P = peso em kg e A = altura em m. A interpretação do IMC pode ser feita segundo o Quadro 8, abaixo.

Quadro 8. Interpretação do grau de obesidade baseado no índice de massa corporal (ABESO).

| Categoria | IMC |
|--------------------|--------------|
| Abaixo do peso | < 18,5 |
| Peso normal | 18,5 a 24,9 |
| Sobrepeso | 25,0 a 24,9 |
| Obesidade Grau I | 30,0 a 34,9 |
| Obesidade Grau II | 35,0 a 39,9 |
| Obesidade Grau III | 40,0 e acima |

Os resultados desta fase de triagem foram tabulados, agrupados e comparados com o estado clínico do paciente.

Aos valores de concentração plasmática da digoxina obtidos pelos dois métodos analíticos (LC-MS/MS e Imunoensaio; N = 46), aplicaram-se testes estatísticos descritivos (média \pm DP, mediana, máximo, mínimo, percentagens) para os dados obtidos dos pacientes, além de testes estatísticos para análise de variância (One-Way ANOVA; OriginPro™ 7.5) para testar a hipótese de nulidade (as médias das concentrações selecionadas são iguais) contra a hipótese alternativa (existe diferença entre as médias das concentrações selecionadas) e o teste de Tukey para comparação das médias, sob um nível de significância ($P < 0,05$). Os gráficos apresentado nos resultados também foram produzidos no programa OriginPro™ 7.5.

4. Resultados

As características iniciais dos pacientes incluídos no estudo estão sumariadas na Tabela 1.

Em relação à idade, 86,66% dos pacientes são maiores de 46 anos, sendo que 33,33% acima dos 61 anos de idade, sendo a maioria do sexo masculino.

Dos 15 pacientes em estudo, a IC de origem chagásica apresentou maior ocorrência, seguida da hipertensiva e idiopática e apenas 13% a de origem isquêmica. A etiologia estava em fase de identificação em 3 pacientes.

A IC em classe funcional II estava presente em 53,33% dos pacientes e somente 13,33% estava em classe funcional III e a fração de ejeção média foi de 41,7% (DP \pm 9%).

Foram várias as co-morbidades encontradas nos pacientes com insuficiência cardíaca. Hipertensão e diabetes estavam diagnosticadas em 26,67% e 20%, respectivamente. Além dessas duas co-morbidades, foram encontradas também: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e hipertireoidismo em quantidades não significativas.

Os sinais e sintomas da IC que apareceram, em apenas 6,67% dos pacientes, foram edema de membros inferiores e fibrilação atrial.

Dos relatos clínicos descritos nos prontuários nenhum dos pacientes apresentou dados relevantes que sugerissem algum tipo de relação com a digoxina (intoxicação digitálica). Quanto aos dados laboratoriais, também nenhum paciente apresentou valores alterados dos exames disponíveis, a exceção do potássio que estava aumentado em 26,67% dos pacientes.

Tabela 1. Características de 15 pacientes com insuficiência cardíaca sob tratamento crônico com digoxina no Serviço de Cardiologia do HC-UFG, Goiânia-GO.

| Característica | Valor | Valor referência |
|---|-------------|----------------------|
| Idade n(%) | | |
| 30-45 anos, n(%) | 2 (13,33) | |
| 46-60 anos, n(%) | 8 (53,33) | |
| 61-75 anos, n(%) | 5 (33,33) | |
| Gênero, n (%) | | |
| Feminino | 4 (26,67) | |
| Masculino | 11 (73,33) | |
| Etiologia da Insuficiência cardíaca | | |
| Chagásica n(%) | 4 (26,67) | |
| Hipertensiva n(%) | 3 (20) | |
| Cardiomiopatia isquêmica n(%) | 2 (13,33) | |
| Cardiomiopatia idiopática n(%) | 3 (20) | |
| Classe funcional segundo a NYHA | | |
| I, n(%) | 5 (33,33) | |
| II, n(%) | 8 (53,33) | |
| III, n(%) | 2 (13,33) | |
| Medicamentos | | |
| Inibidor da ECA, n(%) | 8 (53,3) | |
| Bloqueador adrenérgico, n(%) | 7 (46,67) | |
| Diurético, n(%) | 13 (86,67) | |
| Antagonista da aldosterona, n(%) | 7 (46,67) | |
| Antagonista do receptor de angiotensina, n(%) | 4 (26,67) | |
| Antiarrítmico, n(%) | 3 (20) | |
| Anticoagulante oral, n(%) | 4 (26,67) | |
| Antiagregante plaquetário, n(%) | 3 (20) | |
| Antagonista H ₂ , n(%) | 2 (13,33) | |
| Co-morbidades e agravantes | | |
| Diabetes, n(%) | 3 (20) | |
| Tabagismo, n(%) | 2 (13,33) | |
| Ex-tabagismo, n(%) | 8 (53,33) | |
| Ex-etilista, n(%) | 3 (20) | |
| Hipertensão arterial, n(%) | 4 (26,67) | |
| DPOC, n(%) | 1 (6,67) | |
| Hipertireoidismo, n(%) | 1 (6,67) | |
| Sobrepeso, n(%) | 1 (6,67) | |
| Obesidade grau I, n(%) | 1 (6,67) | |
| Sinais/sintomas da IC | | |
| Fibrilação atrial, n(%) | 1 (6,67) | |
| Edema de membros inferiores, n(%) | 1 (6,67) | |
| Pressão arterial sistólica média, mmHg (DP) | 11,2(1,6) | 12,0 mmHg |
| Frequência cardíaca média, bpm (DP) | 76 (13,4) | |
| Fração de ejeção média (DP) | 41,7 (9,2) | =50% |
| Creatinina sérica média, mg/dL (DP) | 1,1 (0,2) | 0,7-1,3 mg/dL homem |
| | 0,9(0,1) | 0,6-1,2 mg/dL mulher |
| Sódio sérico médio, mEq/L (DP) | 135,9 (2,9) | 135-144 mEq/L |
| Potássio sérico médio, mEq/L (DP) | 4,6 (0,8) | 3,6-4,8 mEq/L |
| Potássio sérico 4,8 – 6.6 mEq/L, n(%) | 4 (26,67%) | |

Legenda: NYHA: *New York Heart Association*; ECA: enzima conversora de angiotensina; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: insuficiência cardíaca; mmHg: milímetro de mercúrio; DP: desvio-padrão; mEq/L: miliequivalente por litro; n (%): valor absoluto (valor relativo). Valores de referência obtidos dos laudos laboratoriais do HC-UFG.

Alterações nos parâmetros farmacocinéticos são possíveis de ocorrer, na amostra estudada, no paciente com hipertireoidismo e nos paciente em uso dos medicamentos: a furosemida e hidroclorotiazida (diurético), espironolactona (antagonista da aldosterona) e a amiodarona (antiarrítmico), os quais ocorreram em 86,67%, 46,67% e 20% dos casos, respectivamente.

Nenhum paciente apresentou manifestação não cardíaca que sugerisse intoxicação digitálica.

Em respeito à prescrição, as classes farmacológicas citadas estão de acordo com as citadas na literatura para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Comparando os dados do formulário de Monitoração Terapêutica de Fármacos (MTF), referente a medicamentos utilizados, com o prontuário médico confirmamos que os pacientes seguiam as ordens do receituário médico.

Considerando a faixa terapêutica já estabelecida de 500 a 2000 pg/mL (0,5 a 2,0 ng/mL), podemos observar na Figura 3 que nenhuma das 46 dosagens realizadas, pelos dois métodos, teve concentração acima do limite máximo da faixa terapêutica. Porém uma nítida diferença de valores entre os métodos pode ser observada na Figura 4.

Dos pacientes avaliados, 7 estavam com concentrações sanguíneas dentro da faixa terapêutica (0,5-2,0 ng/mL) e 8 abaixo da faixa terapêutica (< 0,5ng/mL), na análise por LC/MS, e 1 no limite superior (>2,0ng/mL), na análise por imunoenensaio.

Pacientes com digoxinemia < de 0,5 ng/mL (2 do sexo feminino e 6 do sexo masculino), na análise por LC/MS, estavam em uso de digoxina 0,25 mg /dia associado a pelo menos um dos medicamentos à base de losartan, furosemida, carvedilol, espironolactona e/ ou aldosterona. Hiperpotassemia estava presente em 3 pacientes. Doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão mais histórico de etilismo e hipertensão mais diabetes com apenas uma ocorrência. A fração de ejeção mais baixa foi de 32% no paciente com hipertensão e diabetes e a FE > 43% em 7 pacientes.

Obteve-se que as médias das concentrações nas duas populações são significativamente diferentes, ANOVA (P = 0,000001). As médias foram comparadas, também, utilizando-se o Teste de Tukey, que resultou diferença significativa, demonstrando que há diferenças entre o Grupo A (concentrações plasmáticas de

digoxina analisadas por LC-MS/MS) e o Grupo B (concentrações plasmáticas de digoxina analisadas por Imunoensaio por Quimioluminescência) (Figuras 3 e 4).

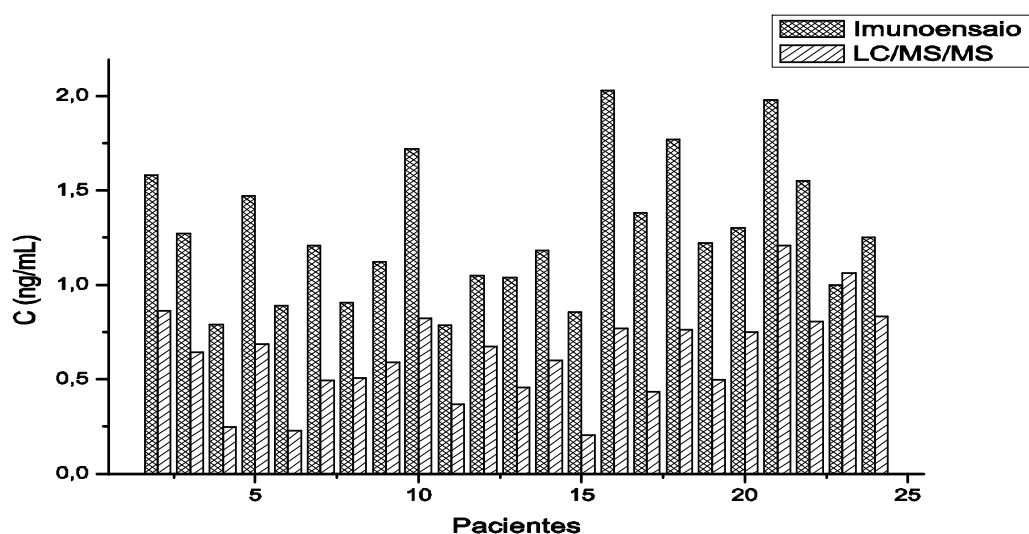


Figura 3. Valores de concentração plasmática da digoxina (ng/mL) de 15 pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, submetidos à análise por imunoensaio e por LC-MS/MS (N = 46).

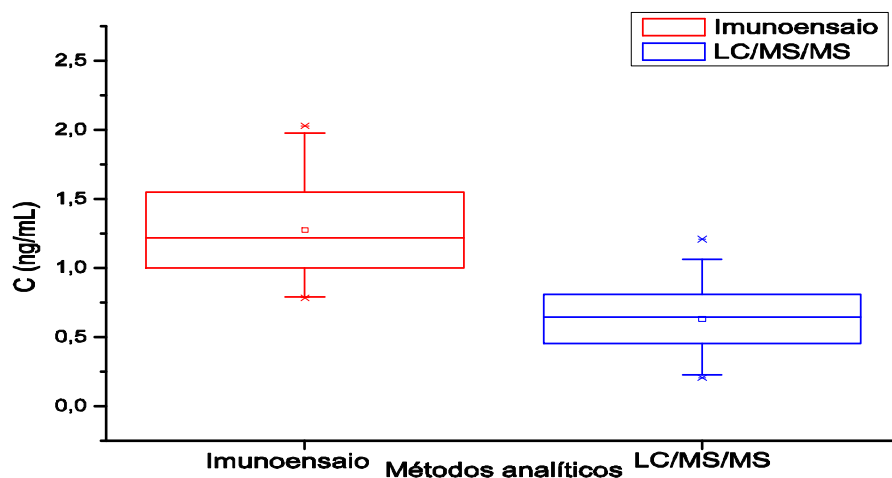


Figura 4. Valores de concentração plasmática da digoxina (ng/mL) de 15 pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, por imunoensaio e por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS), apresentados na forma de média \pm DP (N = 46). Valores estatisticamente significativos ($P < 0,05$; ANOVA, Teste de Tukey).

Entretanto, dos pacientes que fizeram duas coletas, na análise com LC-MS/MS, 2 pacientes apresentaram digoxinemia $<0,5\text{ng/mL}$ primeira coleta e 3 pacientes apresentaram digoxinemia $<0,5\text{ng/mL}$ na segunda coleta, totalizando 5 pacientes com digoxinemia $< 0,5\text{ ng/mL}$.

Na análise por LC-MS/MS 15 amostras estavam com concentração plasmática da digoxina dentro da faixa terapêutica, e na análise por imunoensaio, 22 (Figura 5). Um paciente apresentou concentração plasmática de $2,03\text{ ng/mL}$ por imunoensaio e 8 estavam em sub-concentrações por LC-MS/MS.

As figuras 6 e 7 expressam a variação da concentração plasmática, pelos dois métodos, dos pacientes que fizeram as coletas com intervalo aproximado de 30 dias.

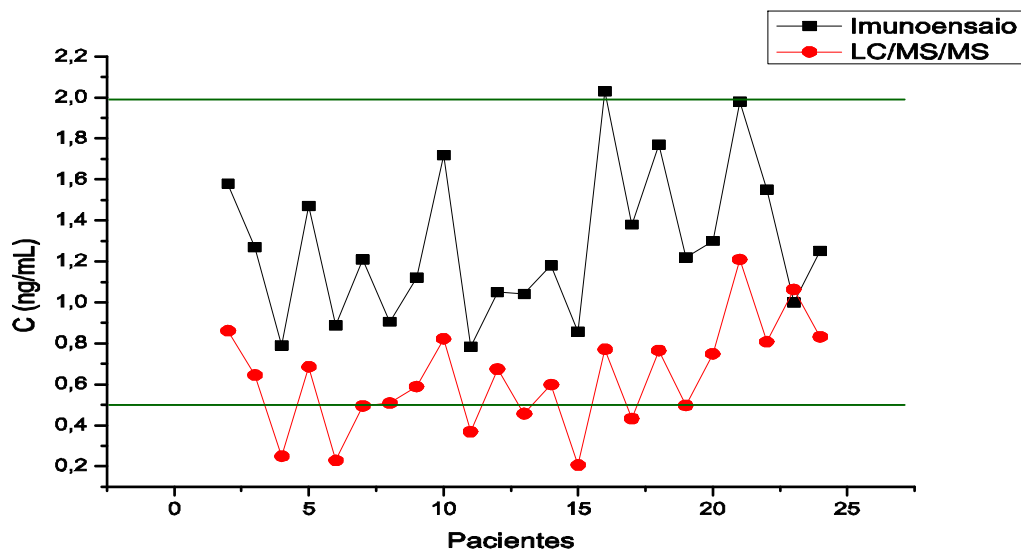


Figura 5. Digoxinemia por LC-MS/MS, comparação com a faixa terapêutica da literatura ($0,5$ a $2,0\text{ ng/mL}$), de 15 pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, por imunoensaio ($N = 23$) e por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS) ($N = 23$), apresentados na forma de média.

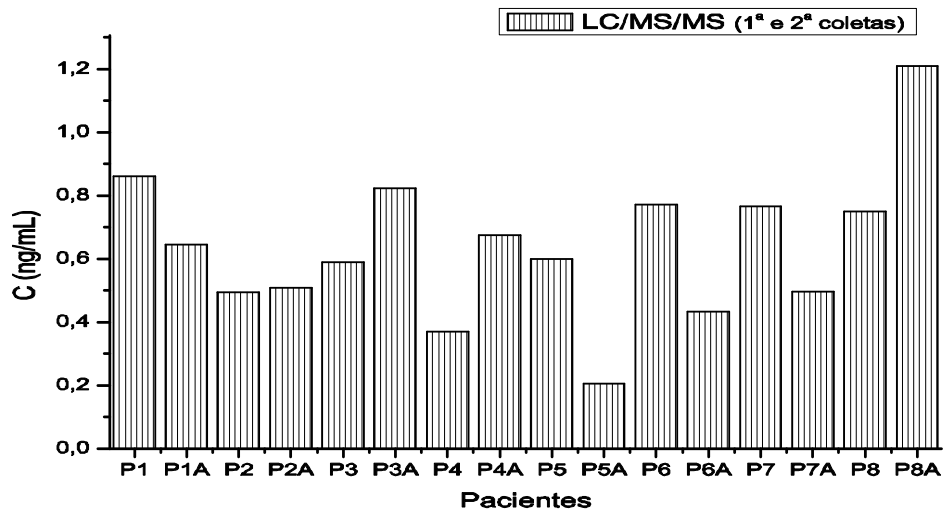


Figura 6. Digoxinemia de 8 pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS) (n = 16), variação entre coletas, representadas por barras pareadas (1ª e 2ª coletas; P = paciente; A = 2ª coleta).

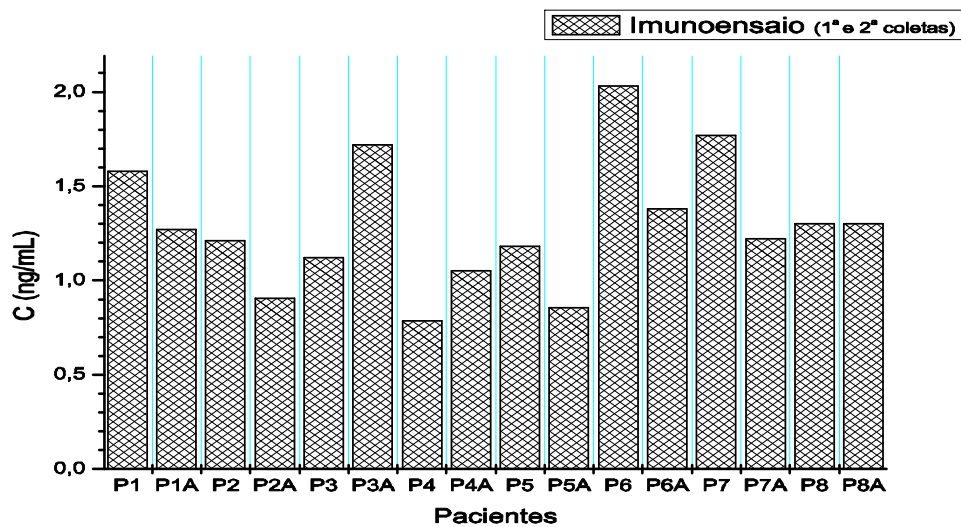


Figura 7. Digoxinemia de 8 pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HC-UFG, por imunoensaio (n = 16), variação entre coletas, representadas por barras pareadas (1ª e 2ª coletas; P = paciente; A = 2ª coleta).

5. Discussão

O imunoensaio já provou ser particularmente útil na determinação de overdoses em pacientes tratados com glicosídeos cardíacos. Porém essa técnica é também útil em tais situações: 1. esclarecimento de situações em que os sintomas de um paciente possam ser tanto devido a sua doença cardíaca quanto a intoxicação digitalica; 2. quando há dúvida quanto ao tipo de preparação digitalica o paciente está tomando – neste caso, um imunoensaio de digitoxina também deve ser feito; 3. para medir a ingestão de digoxina de pacientes com história de dosagem prévia inadequada; 4. para documentar casos de sub-digitalização, assim como excesso de digital; 5. monitoração da resposta tóxica em pacientes com doença miocárdica associada com hipocalemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipóxia e alcalose, que são particularmente sensíveis aos digitais e prevenir superdigitalização, particularmente em pacientes com função renal deteriorada (IMMULITE, 2005; VALDES, 1985).

Muitos fatores fisiológicos, farmacológicos, patológicos e genéticos podem afetar a interpretação dos resultados. A presença de fator imuno-reativo similar a digoxina endógeno tem sido reportada em soro de pacientes com falência renal e hepática, em recém-nascidos e em mulheres no terceiro trimestre de gestação (VALDES, 1985). Esse fator pode levar a obter resultados de digoxina falsamente elevados em vários dos imunoensaios comercialmente disponíveis. Anticorpos heterofílicos do soro humano podem reagir com imunoglobulinas incluídas nos componentes do ensaio causando interferência nos imunoensaios *in vitro*. Amostras de pacientes rotineiramente expostos a animais ou produtos de soro de animais podem demonstrar esse tipo de interferências, causando potencialmente resultados anômalos (IMMULITE, 2005).

A técnica analítica em cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector por espectrometria de massas (LC-MS/MS) tem demonstrado ser bastante específica, sensível e rápida para a quantificação plasmática da digoxina. Entretanto, como somente a molécula de digoxina é analisada (não há interferentes, tais como fármacos semelhantes ou metabólitos ou substâncias endógenas), possui uma tendência a apresentar valores menores de concentração plasmática, o que deverá ser considerado caso a escolha do método analítico recaia sobre o LC-

MS/MS (PRÉMAUD et al, 2004; SMALLEY et al, 2007; SHIA et al, 2008; HASHIMOTO et al, 2008; TEIXEIRA et al, 2008).

Vários estudos recentes sobre imunoensaio e medida de digoxina têm sido realizados com diferentes propósitos. Obter digoxinemia (ZHANG, 2007), avaliar interferentes e reações cruzadas (PANESAR et al 2005, DASGUPTA et al 2006a, DASGUPTA et al 2007b), significante discrepância entre métodos de imunoensaio (MORRIS et al 2006), discrepância no contexto de overdose aguda (TRIBUT et al 2005), comparar concentrações em diferentes fluidos tais como a saliva e o plasma em pacientes com IC de diferentes faixas etárias (ZALZSTEIN et al 2003) e no cabelo e plasma (DEVEAUX et al 1997).

Um estudo comparativo entre métodos de análise em cromatografia e imunoensaio foi realizado por DASGUPTA et al (2006) e JOHNE et al (1999), quando avaliaram a interferência de preparações de plantas em 3 métodos analíticos com resultados diferentes nas concentrações séricas de digoxina.

MORRIS et al (2006) salientam a importância de uma cuidadosa seleção do método analítico para monitoração terapêutica de fármacos para evitar um inadequado ajuste de dose com sérias seqüelas clínicas.

Os métodos analíticos aqui estudados apresentaram diferenças significativas no doseamento da digoxina plasmática ($P < 0,05$). Essa variabilidade assemelha-se à relatada anteriormente e à observada em vários estudos de monitoração terapêutica (GOLIN et al, 1997; HALLWORTH & CAPPS, 1993; GRAM, 2001). Além das diferenças de valores entre os métodos, os níveis terapêuticos da digoxina apresentam alto grau de variabilidade e muitas vezes sobrepõem-se aos da toxicidade, não servindo, portanto, como parâmetro diagnóstico único para intoxicação digitalica ou para confirmação de nível terapêutico. Para o acompanhamento de pacientes através de MTF a escolha do método deve ser feita relacionando a digoxinemia com dados clínicos e laboratoriais de pacientes.

Apesar das diferenças relatadas na digoxinemia, foi possível perceber que nenhum paciente apresentava, aparentemente, intoxicação digitalica ou algum risco à sua saúde na utilização da digoxina. As concentrações plasmáticas foram adequadas e as medicações concomitantes analisadas apresentaram probabilidade de interações medicamentosas; porém, essas interações provavelmente não se manifestaram clinicamente significativas como relatado na literatura e em outros estudos (DETTLI et al, 1971; MOORADIAN, 1988; FUCHS & WANMACHER, 1992;

HALLWORTH & CAPPS, 1993; TATRO, 1999; JOHNE et al, 1999; BECQUEMONT et al, 2001).

Vale ressaltar, portanto que, dependendo da metodologia analítica empregada, far-se-á necessário estabelecer novos valores de referência para controle terapêutico, bem como uma releitura de sua farmacocinética, especialmente quando se consideram alterações nos valores de concentração plasmática como fatores de correlação com o estado clínico ou com a evolução do tratamento. Para tanto, já existem alguns trabalhos recentes que tentam correlacionar a afinidade e a atividade intrínseca da digoxina na ATPase dependente de sódio e potássio (NaK-ATPase), somente com os níveis de digoxina, dosados por LC/MS/MS, sem a interferência de metabólitos ativos ou de fatores imunorreativos similares à digoxina, explicando o elevado interesse mundial por um fármaco secular (LONGERICH et al, 1988; BONAGURA et al, 1995; MILLER et al, 1996; JOHNE et al, 1999; BECQUEMONT et al, 2001; PRÉMAUD et al, 2004; DASGUPTA & DATTA, 2005; DASGUPTA et al, 2007; SMALLEY et al, 2007; SHIA et al, 2008; HASHIMOTO et al, 2008).

A insuficiência cardíaca usualmente progride de maneira imprevisível, a mortalidade nos pacientes ocorre de forma súbita, por progressiva falência do coração e por outras formas, incluindo infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. A identificação de preditores de mau prognóstico nos pacientes orienta o clínico para um melhor seguimento dos mesmos (GUIMARÃES et al 2002, AHMED 2008).

Os programas de acompanhamento multidisciplinares com intervenções constantes aumentam a utilização das medicações preconizadas (MURRAY et al 2007), diminuem as internações com mortalidade e reduzem hospitalizações (SMITH & KONSTAM 1999) e seus custos (STEWART & HOROWITZ 2002).

Quanto aos fatores prognósticos, os pacientes avaliados apresentaram como preditor de mau prognóstico sexo, idade, comorbidades (diabetes e hipertensão) e classificação funcional (Classe funcional III - 13,33%). Os outros fatores, intoxicação digitalica, dados laboratoriais e clínicos, além de sinais e sintomas que poderiam estar associados a um aumento de mortalidade apresentaram pouca ou nenhuma ocorrência (HUNT et al, 2001; LESSA, 2001).

A idade é considerada como um fator prognóstico, pois a mortalidade aumenta ao longo dos anos em ambos os sexos, caracterizando o grupo estudado como de alto risco para mortalidade.

A maioria dos pacientes é do sexo masculino, sendo que o sexo é um fator prognóstico para insuficiência cardíaca, e que, por motivos desconhecidos, a sobrevida nos homens é menor que nas mulheres.

Dentre os sinais e sintomas que apareceram, o edema de membros inferiores é considerado preditor de mau prognóstico e a fibrilação atrial pode ser tanto um sinal de intoxicação digitálica como pode ser um quadro evolutivo da doença. A intoxicação foi descartada porque o paciente não apresentou outras manifestações cardíacas e não-cardíacas que caracterizassem intoxicação, nem níveis sanguíneos de digoxina em valores tóxicos (BOCCHI et al, 2005; AHMED et al, 2008).

A etiologia não é preditora de mau prognóstico, mas é importante para uma melhor assistência ao paciente com IC.

Na fração de ejeção a média foi de 41,7% (DP \pm 9%), portanto nenhum paciente apresenta FE como preditor de mau prognóstico.

Os fatores que podem agravar a IC, como tabagismo, sobrepeso e obesidade grau I apresentaram ocorrência mínima, porém não devem ser ignorados, pois a obesidade comprovadamente aumenta a morbidade e mortalidade na IC, devendo ser analisada juntamente com os outros fatores de risco (BEVACQUA, 2007).

O aumento da pressão arterial sistólica é citado como melhora da sobrevida na insuficiência cardíaca; este acompanhamento não foi objetivo neste estudo e somente identificamos o controle da pressão arterial e todos os pacientes estavam com pressão sistólica controlada, à época da coleta do sangue.

Quanto a possíveis alterações nos parâmetros farmacocinéticos, na amostra estudada somente o paciente com hipertireoidismo poderia apresentar aumento no T_{max} , na $t_{(1/2)}$ (diminuição) e no *clearance* total (aumento), requerendo acompanhamento deste paciente para um possível ajuste de dose de digoxina.

Os medicamentos que, por meio de interação medicamentosa, poderiam alterar de maneira significativa a farmacocinética da digoxina, identificados durante o levantamento dos prontuários, foram: a furosemida e hidroclorotiazida (diurético), espironolactona (antagonista da aldosterona) e a amiodarona (antiarrítmico) (ROWLAND & TOZER, 1989; JOHNE et al, 1999; MURRAY et al, 2007).

Interações farmacocinéticas que reduzem o *clearance* da digoxina (espironolactona e amiodarona) causando aumento no seu nível sérico, podem

requerer redução da dose e atenção nos níveis séricos. Níveis reduzidos de potássio pelo uso de diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida) predispõem pacientes à reação adversa e, portanto, níveis séricos e efeitos clínicos devem ser rigorosamente monitorados (ROWLAND & TOZER, 1989; JOHNE et al, 1999; DASGUPTA et al, 2006; MURRAY et al, 2007).

A maioria dos medicamentos prescritos aos pacientes apresenta interação com a digoxina, relatada na literatura (TATRO, 1999; TATRO, 2000; MURRAY et al, 2007). Porém, não foram detectados dados clínicos ou laboratoriais no material disponível que sugerissem um possível dano ao paciente decorrente dessa interação. Porém estas combinações devem ser usadas com cautela e a dose de digoxina pode requerer ajuste em alguns pacientes.

Distúrbios eletrolíticos podem modificar a ação da digoxina e drogas que afetam o balanço eletrolítico podem afetar a resposta a digoxina. Hipocalcemia, hipomagnesemia ou hipercalcemia aumentam o efeito da droga e os diuréticos depletos de potássio afetam a resposta a digoxina. É recomendado que potássio sérico e cálcio sejam monitorados regularmente em pacientes que recebem digoxina (FUCHS & WANNMACHER, 1992; TATRO, 2000).

Os pacientes estavam com a doença controlada, sendo mais da metade do sexo masculino e acima de 46 anos. E todos aderentes ao tratamento, pois comparando os dados do formulário de Monitoração Terapêutica de Fármacos (MTF), referente a medicamentos utilizados, com o prontuário médico confirmou-se que os pacientes seguiam as ordens do receituário médico.

Alguns pacientes apresentaram concentração sanguínea de digoxina abaixo da faixa terapêutica de referência, por LC/MS. Nesta condição a digoxina exerce apenas ação neuro-hormonal, que tem se mostrado benéfica, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com IC (WATANABE, 1985; ALICANDRE et al, 1987; GHEORGHIADE et al, 1989; VAN VELDHUISEN et al, 1993; LESSA, 2001).

Há citação também do uso para exercer efeito neuro-hormonal em níveis plasmáticos considerados, tradicionalmente, subterapêuticos (PACKER, 1993a; ROCHA & FERREIRA, 2006), ser prescrito como coadjuvante no controle dos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca (DRUMOND et al, 2002). Estudo também afirma benefício de uso com carvedilol (EICHHORN et al, 2000).

Recentes estudos sugerem que a eficácia e segurança dos digitálicos possam ser grandemente aumentados pela redução da dose dessas drogas. Sua ação na

circulação, como é o caso do efeito neuro-hormonal da digoxina ocorre no uso de baixas doses (PACKER 1993a; KOPEL et al, 2004).

A dose média preconizada em adultos é de 0,25 mg/dia, porém tal dose deve ser adequada à idade, massa corpórea e função renal, uso concomitante de outros fármacos e alterações hidroeletrólíticas (BOCCHI et al, 2005). Níveis sanguíneos de 0,5-0,8 ng/mL são citados por RATHORE et al (2003) como ideais para efeito terapêutico e evitar manifestações de toxicidade, o que exigiria, ainda, melhor controle da dose e da concentração plasmática da digoxina.

Contradições entre níveis séricos e resultados têm sido percebidos por muitos médicos. Digoxinemia < 0,5 ng/mL aparecem em pacientes com benefícios terapêuticos e digoxinemia > 2,0 ng/mL tem aparecido sem sinais ou sintomas tóxicos. Estudos devem considerar que o nível sérico é somente uma fração do total da droga no organismo. A distribuição de digoxina corporal e tecidual deve ser estudada (ADAMS et al 2002).

Baseado nos resultados dos estudos PROVED e RADIANCE, a terapia com digoxina mostrou-se eficaz em pacientes com IC. Apesar de a magnitude do efeito da digoxina ser considerado modesto, não apresentando qualquer benefício na sobrevida desses pacientes, o medicamento continua sendo prescrito, associado a diuréticos e inibidores da ECA, buscando uma redução da admissão hospitalar, prevenção da deterioração clínica, melhora na tolerância ao exercício e na função ventricular esquerda (URETSKY et al, 1993; GUIMARÃES et al, 2002).

A digoxina teve seu uso diminuído no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Estudos sugerem que isso se deva aos dados originados do estudo DIG, publicados em 1997, que demonstraram que a digoxina não desempenhava um papel relevante na redução da mortalidade na IC. Apesar disso, a digoxina ainda é um fármaco tradicional, já que durante gerações foi tomada como terapia necessária pelos médicos. E há, no mercado, vários medicamentos de referência e genéricos, e muitos similares à espera da autorização da ANVISA, aumentando a necessidade de compreender acerca dos limites da digoxina e de acompanhar os pacientes, criteriosamente (BOCCHI et al, 2005; ROCHA & FERREIRA, 2006).

6. Conclusões

Estabeleceu-se o perfil geral dos pacientes sob uso de digoxina, atendidos no Serviço de Cardiologia do HC-UFG, em relação a alguns fatores prognósticos, como sexo, idade, índice de massa corporal, co-morbidades e etiologia da IC.

Dos 15 pacientes participantes do estudo, observou-se que nenhum apresentava, aparentemente, intoxicação digitálica ou algum risco à sua saúde na utilização da digoxina. As concentrações plasmáticas foram adequadas e as medicações concomitantes analisadas apresentaram probabilidade de interações, porém não efetivadas clinicamente.

Quanto aos fatores prognósticos, em geral os pacientes apresentaram bom prognóstico, demonstrando que são bem acompanhados e orientados pelo serviço do hospital.

Realizaram-se as dosagens da digoxina por dois métodos analíticos, os quais ofereceram perfis da digoxinemia nas amostras, diferentes estatisticamente, sugerindo que se deva considerar, com cautela, as características do método de dosagem plasmática da digoxina, antes de tomar decisões acerca do prosseguimento da farmacoterapia digitálica, já que apenas a dosagem pelo método de LC/MS/MS é que apresentou pacientes com níveis subterapêuticos. Ressalta-se que os métodos de imunoenensaio podem dosar, simultaneamente, a digoxina e seus metabólitos, enquanto que por LC/MS/MS, apenas a digoxina é identificada e dosada.

No levantamento dos medicamentos utilizados em associação com a digoxina, observou-se a utilização simultânea de fármacos potencialmente interferentes na farmacocinética da digoxina sem, entretanto, qualquer alteração clínica ou laboratorial.

Por estes resultados, pode-se concluir que a digoxina se apresenta como um fármaco seguro, mas que precisa ser prescrito com critério e bem acompanhado com exames clínicos e laboratoriais.

O conhecimento e avaliação desses achados são úteis para o manuseio de pacientes com insuficiência cardíaca e em uso da digoxina, sendo que o levantamento detalhado e a avaliação criteriosa dos dados laboratoriais e clínicos, feitas por profissionais treinados, podem contribuir grandemente para prevenir ou corrigir eventuais intercorrências.

7. Referências Bibliográficas

AARONSON, K.D., SCHARTZ, J.S., CHEN, T. et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. **Circulation**, v. 95, p. 2660-2667, 1987.

ABAD-SANTOS, F., CARCAS, A.J., IBÁÑEZ, C., FRÍAS, J., Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. **Therapeutic Drug Monitoring** v. 22, n. 2, p. 163-168, 2000.

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, <http://www.abeso.org.br>, em 20/09/2008.

ADAMS, K.F., GHEORGHIADE, M., URESTSKY, B.F., PATTERSON, J.H., SCHWARTZ, T.A., YOUNG, J.B. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**. v.39, p.943-953, 2002.

AHMED, A., ALLMAN, R.M., FONAROW, G.C., LOVE, T.E., GHEORGHIADE, M I. Incident Heart Failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study. **Journal of Cardiac Failure**, v.14, n.3, p. 211-218, 2008.

ALICANDRE, C., FARIELLO, R., BONI, E., et al. Captopril versus digoxin in mild-moderate chronic heart failure: a crossover study. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 9, supl. 2, p. 61-67, 1987.

BECQUEMONT, L., VERSTUYFT, C., KERB, R. BRINKMANN,U., LEBOT,M., JAILLON,P., FUNCK-BRENTANO,C. Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 70, n. 4, p. 311-316, 2001.

BEVACQUA, R. J. Sobrepeso, obesidad y riesgo cardiovascular. **Revista de Insuficiencia Cardíaca**, Buenos Aires, v. 2, n. 2, p. 73-75, 2007.

BOCCHI, E.A., VILAS-BOAS, F., PERONE, S. et al. I Diretriz Latino-americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85. 2005. Suplemento III.

BONAGURA, E.; LAW, T.; RIFAI, N. Assessment of the immunoreactivity of digoxin metabolites and the cross-reactivity with digoxin-like immunoreactive factors in the Roche-TDM ONLINE digoxin assay. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 17, n. 5, p. 532-537, 1995.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA (<http://www.anvisa.gov.br>, em 20/09/2008b)

BRASIL. DATASUS. Morbidade Hospitalar do SUS. Ministério da Saúde — Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) 2003, acessado em www.datasus.gov.br, setembro 2008a.

BROWN, G.R.; MIYATA, M.; MCCORMACK, J.P. Drug Concentration Monitoring: An Approach to Rational Use. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 24, n. 3, p. 187-194, 1993.

CHUNG, E.K. Digitalis intoxication. **New England Journal of Medicine**, v. 284, p. 989-997, 1971.

DASGUPTA, A., DAVIS, B., WELLS, A. Effect of plant on therapeutic drug monitoring of digoxin and thirteen other common drugs. **Ann Clin Biochem** v.43, n.3 p. 223-5, 2006.

DASGUPTA, A., KANG, E., DATTA, P. A new enzyme-linked chemiluminescent immunosorbent digoxin assay is virtually free from interference of spironolactone, potassium canrenoate, and their common metabolite canrenone. **Journal of Clinical and Laboratory Analysis**, v.20, n. 5 p.204-208, 2006a.

DASGUPTA, A., KANG, E., OLSEN, M., ACTOR, J.K., DATTA, P. Interference of Asian, American, and Indian (Ashwagandha) ginsengs in serum digoxin measurements by a fluorescence polarization immunoassay can be minimized by using a new enzyme-linked chemiluminescent immunosorbent or turbidimetric assay. **Archives of Pathology and Laboratorial Medicine** v.131, n. 4, p.619-21, 2007a.

DASGUPTA, A., PETERSON, A., WELLS, A. ACTOR, J.K. Effect of Indian Ayurvedic medicine Ashwagandha on measurement of serum digoxin and 11 commonly monitored drugs using immunoassays: study of protein binding and interaction with Digibind. **Archives of Pathology and Laboratorial Medicine**, v. 131, n. 8, p. 1298-1303, 2007b.

DASGUPTA, A.; DATTA, P. Analytic Performance Evaluation of a New Turbidimetric Immunoassay for Carbamazepine on the ADVIA 1650 Analyzer: Effect of Carbamazepine 10,11-Epoxyde. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 27, n. 1, 2005.

DAVIS, R. C., HOBBS F. D. R., LIP G. Y. H. **ABC da Insuficiência Cardíaca**. Capítulo 1, Tecmedd, 2006.

DETTLI, L., SPRING, P., RYLER, S. Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. **Acta Pharmacologica**, v. 29, p. 211-222, 1971.

DEVEAUX, M., RÉVUELTA, E., MORNAY, E., HÉDOUIN, V. & GOSSET, D. Immunoassay of digoxin in hair. **Forensic Science International**, v. 84, p. 219-223, 1997.

DIG TRIAL INVESTIGATORS – The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 8, p. 535-533, 1997.

DOHERTY, J.E., DE SOYZA, N., KANE, J.J. et al. Clinical pharmacokinetics of digitalis glycosides. **Progressive Cardiovascular Diseases**, v. 21, p. 141-158, 1978.

DROSTE, J.A.H., KOOPMANS, P.P., HEKSTER, Y.A., BURGER, D.M.. TDM: Therapeutic Drug Measuring or Therapeutic Drug Monitoring? **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 27, n. 4, 2005

DRUMOND, S.G.L., OKOSHI, K., CICOGNA, A.C. INOUE, R.M., OKOSHI, M.P. Tratamento ambulatorial da insuficiência cardíaca. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 82, n. 6, p. 78-84, 2002.

EICHHORN, E.J. ; LUKAS, M.A. ; BOLL W.; SHUSTERMAN, N. Effect of concomitant Digoxin and Carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 86, n. 9, p. 1032-1035, 2000.

FELKER, G.M., ADAMS, K.F. JR, KONSTAM, M.A., O'CONNOR, C.M., GHEORGHIADÉ, M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. **American Heart Journal**, v. 145, Supl. 2, p. S18-S25, 2003.

FISCHER, J.D. New York Heart Association Classification. **Archives of Internal Medicine**, v.129, n. 5, p. 836, 1972.

FUCHS, F. D. & WANNMACHER, L. - **Farmacologia Clínica - Fundamentos para a Terapêutica Racional**, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, 1992.

GHEORGHIADÉ, M., ADAMS, K.F. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. **Circulation**, v. 109, n. 24, p. 2959-2964, 2004.

GHEORGHIADÉ, M., HALL, V., LAKIER, J.B., et al. Comparative hemodynamic and neurohormonal effects of intravenous captopril and digoxin and their combinations in patients with severe heart failure. **Journal of The American College of Cardiology**, v. 13, p. 134-142, 1989.

GOLIN, V., SPROVIERI, S.R.S., LEAL, F.A. PEREIRA, A.C., BEDRIKOW, R., KRAKAUER, R. Intoxicação digitalica. **Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica**, v. 23, n. 6, p. 235-241, 1997.

GRAM, L.F. The dose-concentration-effect relationships – the basis for TDM. A critical appraisal. **International Congress Series**, v. 1220, p. 117-123, 2001.

GUIMARÃES J.I., MESQUITA E.T., BOCCHI E.A., VILAS-BOAS F., MONTERA M.W, MOREIRA, M.C.V. et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79 (Supl. 4), p. 1-30, 2002.

HALLWORTH, M. & CAPPS, N. - **Therapeutic Drug Monitoring**, Clinical Biochemistry in Medicine, ACB Venture Publications, London, 1993.

HARDMAN, J.G. & LIMBIRD, L.E. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 10th ed., McGraw Hill, New York-USA, 2003.

HASHIMOTO, Y., SHIBAKAWA, K., NAKADE, S., MIYATA, Y. Validation and application of a 96-well format solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of digoxin in human plasma. Article in press: **Journal of Chromatography B**, doi:10.1016/j.jchromb.2008.05.026.

HUNT, S.A., BAKER D.W., CHIN, M.H., CINQUEGRANI, M.P., FELDMANMD, A.M., FRANCIS, G.S. et al. ACC/AHA. Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the Heart Failure Society of America. **Circulation**, v. 104, n. 24, p. 2996-3007, 2001.

HUSSAIN, Z., SWINDLE, J., HAUPTMAN, P.J. Digoxin use and digoxin toxicity in the Post-DIG Era. **Journal of Cardiac Failure**, v. 12, n. 5, p. 343-346, 2006.

IMMULITE 2000 DIGOXIN. Diagnostics Products Corporation – **Instruction Manual**. Los Angeles, USA, 2005.

JOHNE, A., BROCKMÖLLER, J., BAUER, S. et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 66, n. 4, p. 338-345, 1999.

KALORAMA INFORMATION. **Congestive Heart Failure: Worldwide Drug and Medical Device Markets**. marketresearch.com; ISBN: B00006473U. Ref Type: Report, 2002.

KHAND, A., RANKIN, A., MARTIN, W., TAYLOR, J., GEMMELL, I. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**. v.42 n.11, p.1944-1951 2003

KIRKWOOD, F., ADAMS, K.F., GHEORGHIADE, M., URETSKY, B.F., PATTERSON, J.H., SCHWARTZ T.A., YOUNG, J.B. Clinical Benefits of Low Serum Digoxin Concentrations in Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology** v. 39, n. 6, p.946–953, 2002

KONISHI, H., SHIMIZU, S., CHIBA, M., MINOUCHI, T., KOIDA, M., YAMAJI, A.. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 27, p. 257–265, 2002.

KOPEL, L. ; CARVALHO, R. T. ; LAGE, S. G. . Indicações de agentes inotrópicos na insuficiência Cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 14, n. 1, p. 68-73, 2004.

LESSA, I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.8, n.4, p. 383-392, 2001.

LIKOFF, M.J., CHANDLER, S.L., KAY, H.R. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilate or to ischemic cardiomyopathy. **American Journal of Cardiology**, v. 59, p. 634-638, 1987.

LONGERICH, L.; VASDEV, S.; JOHNSON, E.; GAULT, M.H. Disposable-column radioimmunoassay for serum digoxin with less interference from metabolites and endogenous digitalis-like factors. **Clinical Chemistry**, v.34, n.11, p. 2211-2216, 1988.

MELO, J.M. **Dicionário de Especialidade Farmacêuticas**, Editora de Publicações Científicas Ltda (EPUC), 2005/2006.

MENDEZ, G.F., COWIE, M.R. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. **International Journal of Cardiology**, v. 80, n. 2-3, pv. 213-219, 2001.

MILLER, J.J., STRAUB, R.W. JR., VALDES, R. JR. Analytical performance of a monoclonal digoxin assay with increased specificity on the ACS:180. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 18, n. 1, p. 65-72, 1996.

MILLER, J.J., STRAUB, R.W. JR., VALDES, R. JR. Digoxin Immunoassay with Cross-Reactivity of Digoxin Metabolites Proportional to Their Biological Activity. **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 10, p. 1898 – 1903, 1994.

MOORADIAN, A.D. Digitalis: An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 15, p. 165-179, 1988.

MORRIS, R.G., JONES, T.E., GOLDSWORTHY, S.J., WAGNER, T.J., HO, H., HOROWITZ, J.D. Suspected DLIS interference in the dimension DGNA digoxin assay method and the clinical application of the revised digoxin target range. **Therapeutic Drug Monitoring**. v.28, n.3, p. 454-7, 2006.

MURRAY, M.D., YOUNG, J., TU, W., WEINER, M., MORROW, D., STROUPE, K.T., WU J., CLARK, D., SMITH, F., GRADUS-PIZLO I., WEINBERGER, M., BRATER, D.C. I. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 146, n. 10, p. 714-725, 2007.

NETO, J.M.R. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 14, n. 1, 2004.

PACKER, M. The development of positive inotropic agents for chronic heart failure. **Journal of The American College of Cardiology**, v. 4, Supl. A, p. 119A-126A, 1993a.

PACKER, M., GHEORGHIADÉ, M., YOUNG, J.B., et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 1, p. 1-7, 1993b.

PANESAR, N.S., CHAN, K.W., LAW, L.K. Changing characteristics of the TDx digoxin II assay in detecting bufadienolides in a traditional Chinese medicine: for better or worse? **Therapeutic drug monitoring**, v.27, n.5, p.677-679, 2005.

PARANT, F., BOSSU, H., GAGNIEU, M.C., LARDET, G., MOULSMA, M. Cross-Reactivity Assessment of Carbamazepine-10,11-epoxide, Oxcarbazepine, and 10-

Hydroxy-Carbamazepine in Two Automated Carbamazepine Immunoassays: PETINIA and EMIT 2000. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 25, p. 41–45, 2003.

POLANCZYK, C. A. Fatores de Risco Cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos! **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Porto Alegre, v. 84, n. 3, 2006.

PRÉMAUD, A., ROUSSEAU, A., LE MEUR, Y., LACHÂTRE, G., MARQUET, P. Comparison of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry with a Commercial Enzyme-Multiplied Immunoassay for the Determination of Plasma MPA in Renal Transplant Recipients and Consequences for Therapeutic Drug Monitoring. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 26, n. 6, 2004.

RASSI, S., BARRETO, A.C.P., PORTO, C.C., et al. Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente de sintomas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.84, n.4, p. 309-314, 2005.

RATHORE, S.S., CURTIS, J.P., WANG, Y., BRISTOW, M.R., KRUMHOLZ, H.M. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. **Journal of The American Medical Association**, v. 19, n. 289(7), p. 871-8, 2003.

RITSHEL, W. A. **Handbook of basic pharmacokinetics**. 3rd ed. Drug Intelligence Publications, Inc. Hamilton Press, Inc., Hamilton, Illinois, USA, 1989.

ROCHA, R.M., FERREIRA, A.G.M. Revigorando os digitálicos. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, 2006.

ROWLAND, M. & TOZER, T. M.. **Clinical pharmacokinetics. Concepts and Applications**. 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1989.

SHIA, S., LIA, Z., CHENA, H., ZENG, F. Development and validation of an LC–MS method with electrospray ionization for quantitation of digoxin in human plasma and urine: Application to a pharmacokinetic study. Article in press: **Journal of Chromatography B**, doi:10.1016/j.jchromb.2008.09.016, 2008.

SMALLEY, J., MARINO, A.M., XIN, B., OLAH, T., BALIMANE, P.V. Development of a quantitative LC–MS/MS analytical method coupled with turbulent flow chromatography for digoxin for the *in vitro* P-gp inhibition assay. **Journal of Chromatography B**, v. 854, p. 260–267, 2007.

SMITH, J.J., KONSTAM, M.A. Heart failure: a case for sub specialized care. **American Heart Journal** v. 138, p. 14-6, 1999.

SMITH, T.W, HABER, E. Digoxin intoxication: The relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. **Journal of Clinical Investigation**, v. 49, p. 2377-2386, 1970.

SPEIGHT, T.M.; SJÖQVIST, F. Clinical Pharmacokinetics: The First 30 Years. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 45, n. 7, p. 645-647, 2006.

STEWART S., HOROWITZ J.D. Home-based intervention in congestive heart failure. Long-term implications on readmission and survival. **Circulation**, v. 105 p. 2861-2866, 2002.

TATRO, D.S. **Drug Interaction Facts**, Ed. Facts and Comparisons, 1295 p., St. Louis-MO, USA, 1999.

TATRO, D.S. **Drug Interaction Facts™** On Disc, Ed. Facts and Comparisons, St. Louis-MO, USA, 2000.

TEIXEIRA, L.S., MUNDIM, I.M., SOUZA, W.C., RAMOS, D.R., BELLORIO, K.B., MARQUES, F.G., REZENDE, K.R. LC/MS electrospray ionization method for the quantification of digoxin in human plasma and its application to bioequivalence study. Artigo enviado para publicação na revista **Chromatographia**, em setembro de 2008. Comunicação pessoal.

TIMERMAN, A., CÉSAR, L.A.M. **Manual de Cardiologia**: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Ed. Atheneu. São Paulo, 2000.

TOUW, D. J.; NEEF, C.; THOMSON, A. H.; VINKS, A. A. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring: A Systematic Review. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 27, n. 1, p. 10-17, 2005.

TREZZA, E., Insuficiência cardíaca: individualização do tratamento. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 14, n. 1, 2004.

TRIBUT, O., GAULIER, J.M., ALLAIN, H., BENTUÉ-FERRER, D. Major discrepancy between digoxin immunoassay results in a contest of acute overdose: a case report. **Clinical Chemistry Acta**, v. 354, n. 1-2, p. 201-203, 2005.

URETSKY, B.F., YOUNG, J.B., SHAHIDI, F.E., et al. (PROVED Investigative Group). 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**, v. 22, n. 4, pg. 955-962, 1993.

VALDES, R. J. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. **Clinical Chemistry**, v. 9, p. 1525-1532, 1985.

VALDES, R. JR; BROWN, B.A.; GRAVES, S.W. Variable cross-reactivity of digoxin metabolites in digoxin immunoassays. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 82, n. 2, p. 210-213, 1984.

VAN VELDHUISEN, D.J., VELD, A.J., DUNSELMAN, P.H., et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMIT). **Journal of The American College of Cardiology**, v. 22, p. 1564-1573, 1993.

WARE, J.A., SNOW, E., LUCHI, J.M., et al. Effect of digoxin on ejection fraction in elderly patients with congestive heart failure. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 32, n. 9, p. 631-635, 1984.

WATANABE, A.M. Digitalis and the autonomic nervous system. **Journal of The American College of Cardiology**, v. 5, p. 35A-42A, 1985.

YUSUF, S., REDDY, S., OUNPUU, S., ANAND, S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. **Circulation**, v. 104, n. 22, p. 2746-2753, 2001.

ZAINAL, H., SWINDLE, J., HAUPTMAN, J. Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era . **Journal of Cardiac Failure**. v.12, n. 5, p. 343-346, 2006.

ZALZSTEIN, E., ZUCKER, N., LIFSHITZ, M. Digoxin concentration in saliva and plasma in infants, children, and adolescents with heart disease. **Current Therapeutic Research**. v. 64, n.9, p. 743-9749, 2003.

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

8.2. Anexo 2 - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFG** pelo telefone 3269-8338.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1. **Título do Projeto:** *MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA DIGOXINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA.*

2. **Pesquisador Responsável:**

Dr. Salvador Rassi / Telefone para contato: (62 3269 8406)

3. **Pesquisadores participantes:**

Dr. Luiz Carlos da Cunha / Telefone para contato: (62) 3209 6044 R. 227/99942586/
Farmacêutica Isabel Cristina Medeiros Barros / Telefone para contato: (62) 3545 7223/9994 2587.

4. **Informações gerais:**

- Este estudo envolve a dosagem sanguínea do princípio ativo do seu remédio para a insuficiência cardíaca, chamado **digoxina**, para saber se a mesma está em concentração adequada na sua corrente sanguínea.
- A pesquisa tem por objetivo estudar estes valores de concentração no sangue e correlacionar com valores de referência e com o uso de outros medicamentos, com o seu estado clínico, com exames laboratoriais e com a sua rotina de utilização do medicamentos (aderência ao tratamento). Em nenhum momento o Sr./Sra poderá receber o medicamento sem que o mesmo seja indicado para o tratamento do seu caso.
- O Sr(a) será submetido(a) a coletas de sangue por punção venosa (3 coletas de 5 mL de sangue em 6 meses, logo antes da tomada de sua dose diária do medicamento que contém digoxina. Para tanto, utilizar-se-á seringa e agulha estéreis. Para a punção venosa, o Sr./Sra ficará sentado em cadeira de coleta de sangue, seu braço será pressionado levemente por um torniquete de borracha, no local da punção será feita antissepsia com álcool a 70° GL ou com álcool iodado (caso o Sr./Sra não seja alérgico/a). A coleta de sangue poderá ocasionar algum desconforto ou lesão no local da punção (e.g.: hematoma).
- As amostras de sangue serão encaminhadas para o Laboratório de Análises Toxicológicas da UFG para análise da concentração de digoxina presente no sangue.
- Estou ciente que há benefícios diretos para mim, na execução deste protocolo de estudo (orientação farmacêutica, ajuste de posologia/dose) e nem receberei qualquer remuneração para participar do mesmo.
- Este estudo proporcionará maiores conhecimentos a respeito dos valores médios de concentração da digoxina em pacientes com o mesmo tipo de patologia do Sr/Sra, o que poderá melhorar a qualidade do atendimento para melhor aderência ao tratamento com este medicamento .

- A sua participação no estudo não implica em alterar a sua rotina de retorno ao Hospital das Clínicas da UFG.
- O seu nome, enquanto participante deste estudo, estará sob sigilo absoluto durante todo o período da pesquisa e após a conclusão desta.
- O Sr/Sra não é obrigado/a a continuar participando da pesquisa e pode, a qualquer momento, sair da mesma, sem que isso leve a que você deixe de ser tratado/a como os/as demais pacientes desta instituição.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, portador do RG nº _____, CPF nº _____, paciente do Hospital das Clínicas com prontuário nº _____, abaixo assinado, concordo, livre e espontaneamente, em participar do estudo com o título "**MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA DIGOXINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA**", como sujeito.

Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador **Dr. Salvador Rassi / Dr. Luiz Carlos da Cunha** sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação.

Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência ou tratamento.

Local e data: **Goiânia**, ____ de _____ de _____

Paciente ou responsável:

Nome: _____ Assinatura: _____

Pesquisador:

Nome: _____ Assinatura: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Observações

complementares: _____

8.4. Anexo 3 – Ficha para coleta de dados da MTF da digoxina

MONITORAÇÃO TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS (MTF): DIGOXINA

| 1. Informações do Paciente | | |
|---|---|------------------------------|
| Identificação _____ Data de nascimento _____ | Gênero: <input type="checkbox"/> Fem. <input type="checkbox"/> Masc. | Peso: _____ Altura: _____ |
| Diagnóstico: | | |
| Avaliação clínica: | <input type="checkbox"/> PAS/PAD _____ <input type="checkbox"/> Pulso _____ <input type="checkbox"/> Temperatura _____ <input type="checkbox"/> Função renal _____ <input type="checkbox"/> Função hepática _____ | |
| | Outras considerações: | |

| 2. INFORMAÇÕES DA AMOSTRA: | | | | |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|
| Identificação da amostra | Data / horário da coleta | Dose / Posologia / Via administração | Horário da última dose | Horário da última refeição |
| | | | | |
| | | | | |

| 3. INFORMAÇÃO SOBRE O MEDICAMENTO | | | |
|-----------------------------------|----------------|--------------------|-------------------------|
| Fármaco a ser analisado | Nome comercial | Forma farmacêutica | Outro(s) medicamento(s) |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

| |
|---|
| 4. Outros comentários (Problemas detectados referente à medicação e queixas do paciente): |
| |

MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS (MTF): DIGOXINA

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.