

## Níveis séricos de digoxina em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea

Paulo José de Freitas Ribeiro, Paulo Roberto Barbosa Evora, Hercules Lisboa Bongiovani, Celso Luis dos Reis, Adonis Garcia Otaviano, José Carlos Franco Brasil, Rubio Bombonato

---

*Determinou-se por método imunoenzimático, o nível sérico de digoxina antes, durante e após a circulação extracorpórea (CEC) para correção de valvopatias, em 21 pacientes que fizeram uso de 0,25 mg/dia do medicamento até o dia anterior à operação. Os resultados médios das dosagens foram, respectivamente,  $1,95 \pm 0,94$ ;  $1,46 \pm 0,82$  e  $1,62 \pm 0,74$  mg/ml, com diminuição estatisticamente significativa durante a CEC ( $p < 0,01$ ) e não significativa quando se compararam os valores obtidos antes e após a CEC. Conclui-se que a CEC não influenciou nos níveis séricos de digoxina, sendo as pequenas variações atribuídas à hemodiluição. Não se observaram arritmias ventriculares importantes depois da CEC e no pós-operatório imediato.*

---

Existem vários estudos sobre o emprego dos digitálicos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC). Nenhuma alteração<sup>1-3</sup> ou diminuição<sup>4-5</sup> da digoxina ligada ao miocárdio em estudos experimentais e clínicos têm sido relatadas. Da mesma forma, resultados conflitantes no que diz respeito à perda de digoxina na máquina de CEC foram motivos de comunicações científicas<sup>2-5</sup>. Por outro lado, as controvérsias que existem quanto ao aparecimento de arritmias durante a operação e depois dela, atribuídas ao uso dos digitálicos, também justificam um estudo como o apresentado neste trabalho.

Este estudo foi realizado com o objetivo de se adquirir orientação própria quanto ao emprego da digoxina no pré e pós-operatório imediato de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, uma vez que a experiência de diversos serviços e os resultados da literatura são conflitantes e passíveis de discussão quanto aos efeitos do desvio cardiopulmonar nas concentrações miocárdicas e séricas da digoxina<sup>2-5</sup>.

### Material e métodos

Determinou-se o nível sérico de digoxina antes, aos 30 min e após a CEC em 21 valvopatias (5 homens e 16 mulheres com idade média  $34,29 \pm 11,78$  anos). Nenhum dos pacientes fazia uso de quinidina, verapamil ou

outra droga que pudesse apresentar interação com a digoxina.

Para as dosagens de digoxina, utilizou-se um método imunoenzimático (Emit Digoxin Assay-Syva), que mede com grande margem de precisão a quantidade total (livre e ligada a proteína) de digoxina no soro humano de, 0,5 a 4 mg/ml com coeficiente de variação menor que 10% até os níveis de 2,0 mg/ml.

Todos os pacientes foram submetidos à CEC e hipotermia até 28°C, empregando-se uma bomba propulsora de roletes (modelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia) e conjunto de oxigenador de bolhas e reservatório descartáveis (modelos Machi-Jamete e DMG). Em todas as operações empregaram-se hemodiluição com soluções cristalóides e proteção miocárdica por cardioplegia com soluções contendo potássio, xilocaína e bicarbonato de sódio.

Todos os pacientes foram submetidos à mesma técnica anestésica: lorazepan (2 mg, via oral, às 21 horas da véspera). Na sala cirúrgica, após venopunção, administrou-se sulfato de atropina (0,5 mg) e diazepam (10mg). A seguir, após oxigenação com auxílio de cateter nasal, iniciou-se indução anestésica com Fentanil (0,25 a 0,50 ml/Kg), alcurônio (0,24 mg/Kg) para obtenção de relaxamento muscular e oxigenação sob máscara. Em todos os pacientes foi efetuada entubação traqueal, após anestesia tópica da laringe com xilocaína "Spray". Para manutenção da aneste-

sia, utilizou-se a adaptação do ventilador 850 de Takaoka para o uso de protóxido de nitrogênio (cerca de 31/min). Doses subseqüentes de fentanil e diazepam foram empregadas, quando necessárias.

Durante todo o transcorrer da CEC, foram controlados os níveis de eletrólitos e a gasometria arterial e venosa, bem como os níveis de hemoglobina e hematócrito, procurando-se corrigir os desvios importantes que ocorressem.

As variações dos valores da digoxina sérica foram avaliadas, utilizando-se o teste da diferença média de cifras emparelhadas por meio da distribuição t de Student.

### Resultados

O tempo médio de CEC foi 75,24 ± 53,58 min e a diurese média, 324,05 ± 278,20 ml durante o período da perfusão.

Os resultados médios de digoxina sérica antes, durante e após a CEC foram, respectivamente 1,95 ± 0,94; 1,46 ± 0,82 e 1,62 ± 0,74 mg/ml, com diminuição estatisticamente significante durante a CEC (p < 0,01) e não significante quando se compararam os valores obtidos antes e após CEC. As variações dos valores foram extremamente uniformes, independentemente do tempo de CEC, quando se fez uma análise individual dos casos (tab. I, gráf. 1).

A tabela II mostra os valores séricos médios da digoxina, as médias dos valores do pH, PaO<sub>2</sub> (mm Hg), Sat. O<sub>2</sub> (%), K (mEq/l), Hb (g/100 ml) e Ht (%).<sup>2</sup>

O gráfico II mostra a relação entre os níveis de digoxina sérica e os do hematócrito.

### Discussão

Os estudos clínicos e experimentais mostram variados resultados. Entre os trabalhos experimen-

**Tabela I - Dados individuais de 21 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea nos quais estudou-se os níveis digoxina sérica.**

N.º	Idade	Sexo	Cardiopatía	Cirurgia	Tempo CEC (minutos)	Diurese (ml)			Digoxina (ng/ml)		
						Antes	Durante	Após	Antes	Durante	Após
1	49	M	EM	P	70	140	50	500	2,0	1,7	2,0
2	33	F	EM	COM+PAP	40	50	100	450	2,1	2,2	2,4
3	42	F	EM	COM+PAP	35	100	100	350	2,9	2,5	2,1
4	36	F	DLM e DLAO	P	75	50	400	1000	2,0	1,7	1,8
5	30	F	EM	COM+PAP	35	150	50	250	0,6	0,9	0,98
6	45	F	EM	COM+PAP	40	45	100	500	0,8	0,9	0,85
7	33	F	EM	COM+PAP	35	400	500	300	2,7	2,0	1,3
8	17	F	IM	P	70	100	1100	300	3,3	1,8	2,1
9	42	F	DLM	P	70	80	800	250	1,3	0,7	1,1
10	40	M	EM	P	75	70	450	300	1,3	1,2	1,0
11	42	M	IAO	P	255	100	250	100	1,6	1,5	1,1
12	14	M	IAO + IM	P	70	130	400	180	2,5	1,9	1,7
13	14	F	EM	COM+PAP	60	200	500	800	4,0	4,0	3,8
14	21	F	EM	COM+PAP	90	100	200	1000	1,4	0,7	0,8
15	32	F	EM	COM+PAP	40	50	125	140	1,9	0,8	1,0
16	47	F	IM	P	120	100	150	500	1,1	1,0	1,1
17	51	F	EM	P	100	200	180	600	1,9	1,4	1,4
18	47	M	IAO	COM+PAP	75	50	100	500	1,6	0,7	1,9
19	33	F	EM	COM+PAP	30	30	50	150	1,7	1,1	1,4
20	17	F	EM	COM+PAP	45	120	500	350	2,4	1,6	2,8
21	35	F	IAO + EM	PAO+COMrn	70	100	600	900	0,9	0,3	1,3

M = masculino; F = feminino; EM = estenose mitral; DLM = dupla lesão mitral; DLAO = dupla lesão aórtica; IM = insuficiência mitral; IAO = insuficiência aórtica; P = prótese; COM+PAP = comissurotomia + papilotomia.

**Tabela II - Valores médios de digoxina (ng/ml), PaO<sub>2</sub> (mmHg), pH, SatO<sub>2</sub> (%), K (mEq/l), Hb (g/100 ml) e Ht (%) de 21 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC).**

	Antes CEC	CEC	Depois CEC
Digoxina	1,94 ± 0,94	1,46 ± 0,82	1,62 ± 0,74
pO <sub>2</sub>	216,65 ± 85,64	341,35 ± 104,73	202,65 ± 76,72
pH	7,40 ± 0,10	7,03 ± 0,73	7,40 ± 0,07
SatO <sub>2</sub>	> 98%	> 98%	> 98%
K	4,55 ± 0,74	4,25 ± 1,07	4,04 ± 0,95
Hb	12,21 ± 1,93	9,49 ± 1,38	10,65 ± 1,44
Ht	36,70 ± 7,48	28,80 ± 5,36	31,95 ± 4,21

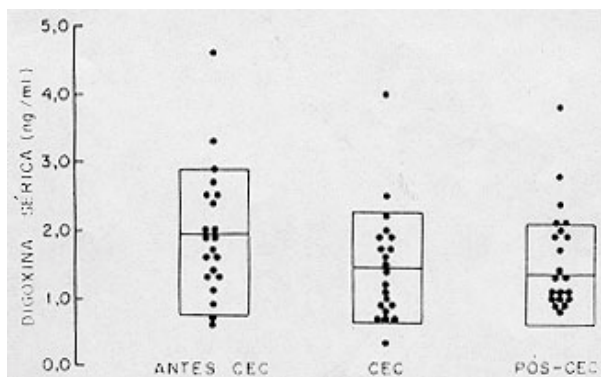


Gráfico 1 - Níveis séricos de digoxina (mg/ml) antes, durante e após circulação extracorpórea (CEC) de 21 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

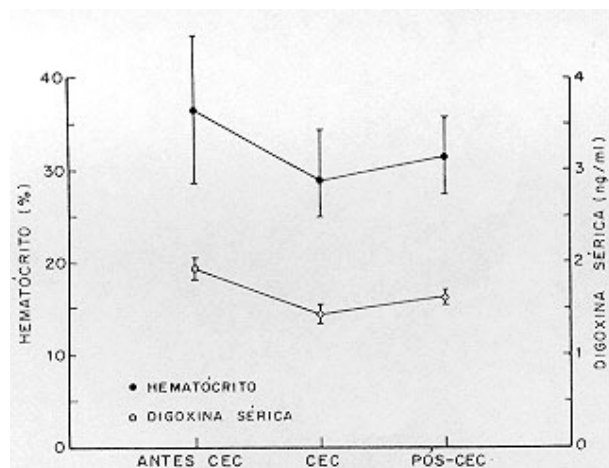


Gráfico 2 - Relação entre os níveis de digoxina e de hematócrito.

tais, Kouchoukos e col.<sup>3</sup>, utilizando métodos radioisotópicos em cães, não observaram alterações dos níveis de digoxina ligada ao miocárdio nem encontram radioatividade no perfusato. Em estudo semelhante, realizado por Austen e col.<sup>4</sup>, observou-se um decréscimo de 23% da concentração da digoxina no miocárdio com um aumento de 12% no perfusato, sugerindo alguma perda por parte dos tecidos. Entre os trabalhos clínicos, Ebert e col.<sup>5</sup> encontraram uma diminuição da digoxina em biopsias atriais, Beall e col.<sup>2</sup> observaram perda de digoxina no perfusato sem alterações significativas na digoxina tecidual. A manutenção dos níveis teciduais de digoxina também foi observada nos trabalhos de Hernandez e col.<sup>6</sup> e Molokhia e col.<sup>1</sup>.

Os resultados aqui apresentados, estudando-se apenas os níveis séricos de digoxina, foram semelhantes aos obtidos por Col. Tart e col.<sup>7</sup>, atribuindo-se à hemodiluição, a queda observada durante a CEC, com tendência à recuperação, após a intervenção da mesma.

Nos diversos trabalhos clínicos e experimentais, incluindo o presente trabalho, constatou-se que a farmacodinâmica da digoxina, de modo geral, não apresenta relação com os tempos de CEC. Portanto, se diferentes tempos de CEC não alteram significativamente a quantidade de digoxina do organismo, ou sua concentração no miocárdio, as necessidades e intercorrências devidas ao emprego do digitalico podem estar relacionadas, não com os efeitos da CEC em si, mas com as alterações metabólicas do miocárdio, do equilíbrio ácido-base e do equilíbrio hidroeletrólítico<sup>1,2,8</sup>.

O uso da digoxina em cirurgia cardíaca é bastante controverso. Os que ressaltam os potenciais perigos do seu emprego, inclusive abolindo o seu uso nas 24 horas antes e após o ato cirúrgico, invocam a possibilidade de arritmias, principalmente ventriculares, que podem ser induzidos pelo medicamento.

Em relação às alterações teciduais e séricas, a idéia de que a CEC não interfere na farmacocinética da digoxina

parece ser a mais válida. Resta ainda discutir o problema das arritmias durante o período operatório e no pós-operatório imediato, problema este que também se constitui em controvérsia na literatura. Morrisson e Killip<sup>9</sup> acham que existe relação entre o digitalico e as arritmias que ocorrem nas horas que se seguem ao emprego da CEC. Esses autores observaram o aparecimento de arritmias em pacientes com níveis séricos de digoxina menores que os níveis tóxicos encontrados em pacientes não submetidos a operações, sugerindo que a sensibilidade do miocárdio aos efeitos tóxicos do digitalico está aumentada nas primeiras 24 horas após a CEC. O mecanismo do aumento dessa sensibilidade, se é que realmente ela existe, é desconhecido. Cooper e col.<sup>10</sup> acham que, pelo menos em parte, esse mecanismo é secundário a profundas alterações do fluxo iônico através das miofibrilas. Um importante achado é o mencionado por Burman<sup>8</sup> que refere um aumento da tolerância em pacientes que tomavam digital antes da intervenção (quando comparados com aqueles que não haviam sido previamente digitalizados) e que a porcentagem dos que necessitam da medicação no pós-operatório imediato é maior entre esses últimos.

Na literatura revisada, não existe menção aos possíveis efeitos da cardioplegia no metabolismo do digitalico. Em relação à hipotermia, Szekey e Wynee<sup>11</sup> estabeleceram que ela diminui a ligação da digoxina ao miocárdio e Marcus e col.<sup>12</sup> mostraram que também a hipotermia reduz a biotransformação da digoxina em seus metabólitos. Esses autores acham ainda que a hipotermia protege o coração contra a intoxicação digitalica e que no caso desta técnica de CEC ser empregada, maiores doses de digoxina podem ser necessárias.

Dos 21 pacientes estudados, nenhum apresentou arritmia ventricular importante no pós-operatório imediato, nem mesmo o único paciente que apresentou níveis de digoxina acima de 4,0 mg/ml. Essa verificação, associada à não alteração dos níveis séricos de digoxina, à certeza de que, após o emprego rotineiro da criocardioplegia, o problema arritmia cardíaca se tornou bem menos importante, juntamente com a opinião de Burman<sup>8</sup>, que afirma ser o paciente não digitalizado mais sensível aos efeitos da droga no pós-operatório, permitem a conclusão de que não é obrigatória a suspensão da digoxina no pré-operatório. Muitas vezes, ela deve ser empregada.

Esse conjunto de dados também permite afirmar, com certa segurança, que o emprego do digitalico não deve ser desestimulado no pós-operatório imediato. Pelo contrário, a digoxina deve ser empregada, quando necessária, no caso indiscutível de taquiarritmias supraventriculares e de insuficiência cardíaca, desde que sua dose seja individualizada e que tenha o controle das condições hidroeletrólíticas, do equilíbrio ácido-básico e da função renal. Corroborando essas afirmações, Contini e col.<sup>13</sup>, entre outros, não encontraram relação entre digitalicos e arritmias pós-operatórias, achando que a tolerância à droga é muito boa.

## Summary

Serum digoxin levels were assessed by enzyme immunoassay in 21 patients undergoing open heart surgery who had been digitized with a daily dose of 0.25 mg. All of them were submitted to valve replacement. The patients had received the drug, on the day before the operation. Blood samples were obtained prior to, during and after circulatory support. The results were, respectively: before =  $1,95 \pm 0,94$  mg/ml; during =  $1,46 \pm 0,82$  mg/ml; after =  $1,62 \pm 0,74$  mg/ml.

The changes before and after surgery were not statistically significant ( $p < 0,01$ ) hence total cardiopulmonary bypass does not affect serum digoxin levels and the short terms variations may be accounted for by hemodilution. Important ventricular arrhythmias were not observed following cardiopulmonary bypass nor in the early post-operative period.

## Referência

1. Molokhia, F. A.; Beller, G. A.; Smith, T. W.; Asimacopoulos, P. J.; Hood, W. B.; Norman, J. C. - Constancy of myocardial digoxin concentration during experimental cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 11: 222, 1971.
2. Beall, A. C. Jr.; Johnson, P. C.; Driscoll, T.; Alexander, J. K.; Dennis, E. W.; Mc Namara, D. G.; Cooley, D. A.; De Bakey, M. E. - Effect of total cardiopulmonary bypass on myocardial and blood digoxin concentration in man. *Am. Cardiol.* 11: 194, 1963.
3. Kouchoukos, N. T.; Goldring, D.; Burton, R. M. - Effect of extracorporeal circulation upon the tissue digoxin concentration in the dog. *Circulation*, 24: 975, 1961.
4. Austen, W. G.; Ebert, P. A.; Greenfield, L. J.; Morrow, A. G. - The effect of cardiopulmonary bypass on tissue digoxin concentrations in the dog. *J. Surg. Res.* 2: 85, 1962.
5. Ebert, P. A.; Morrow, A. G.; Austen, W. G. - Clinical studies of the effect of extracorporeal circulation on myocardial digoxin concentrations. *Am. J. Cardiol.* 11: 201, 1963.
6. Hernandez, A.; Kouchoukos, N.; Burton, R. M.; Goldring, D. - The effect of extracorporeal circulation upon the tissue concentration of digoxin - H. *Pediatrics*, 31: 952, 1963.
7. Coltart, D. J.; Chamberlain, D. A.; Howard, M. R.; Kettlewell, M. G.; Mercer, J. L.; Smith, T. W. - Effect of cardiopulmonary bypass on plasma digoxin concentration. *Br. Heart J.* 33: 334, 1971.
8. Burman, S. O. - The prophylactic use of digitalis before thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.* 14: 359, 1972.
9. Morrisson, J.; Killip, T. - Serum digitalis and arrhythmia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 47: 341, 1973.
10. Cooper, T.; Jellinek, M.; Willman, V. L.; Gantner, G. A.; Hanlon, C. H. - Biochemical studies of myocardium and blood during extracorporeal circulation in man. *Circulation*, 31: 144, 1965.
11. Szekely, P.; Wynee, N. A. - The effects of digitalis on the hypothermic heart. *Br. Heart J.* 22: 647, 1950.
12. Marcus, F. I.; Kapadia, G. J.; Kapadia, G. G. - The metabolism of digoxin in normal subjects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 145: 203, 1964.
13. Contini, S. A.; Ciarlina, E.; Busi, M.; Rolli, A.; Brizzi, M. P. - Influenza della circolazione extracorporea sul tasso ematico della digitale. *Osservatori preliminari. Ateneo Parmense (Acta Biomed)*, 47: 139, 1976.