

INTOXICAÇÃO DIGITÁLICA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

LUIZ AUGUSTO CANDAU

Os preparados digitálicos completam agora 200 anos de uso clínico regular e mais de 2000 anos de seu reconhecimento como droga de uso humano¹, constituindo-se no mais antigo grupo de medicamentos de uso cardiovascular. Apesar da imensa observação clínica acumulada ao longo desse período e das inúmeras experimentações realizadas, permanecem obscuros alguns aspectos de sua utilização e têm sido questionadas recentemente indicações consideradas clássicas para seu uso, como o emprego a longo prazo

na insuficiência cardíaca crônica e na presença de miocárdio isquêmico.

Entre outras razões para essas restrições, situam-se a definição e o manejo da intoxicação digitálica, objeto desta revisão. Para fins de conceituação, serão englobados como “preparados digitálicos” todos os cardiotônicos obtidos a partir das plantas dos gêneros *digitalis* e *estrofantus*, uma vez que seu comportamento é basicamente uniforme nesse particular.

QUADRO I—Dados principais sobre a absorção e o destino dos digitálicos mais comuns.

| Digoxina | Digitoxina | Deslanosídeo | Estrofantinas | |
|---|--------------|--------------------------|------------------|-----------------------|
| Início de ação após injeção intravenosa | 15 - 30 mim | 25 -120 mim | 10 - 30 mim | 5 - 10 mim |
| Efeito máximo | 1- 5 h | 4 -12 h | 1 - 2 h | 1/2 - 2 h |
| Uso habitual | oral | oral (intravenoso) | intravenoso | intravenoso |
| Absorção gastrointestinal | 60 - 85% | 90 -100% | variável | variável |
| Vida média | 1- 2 dias | 4 - 6 dias | 1 - 2 dias | 1/2 -1 dia |
| Eliminação | renal | hepática (intestinal) | renal (renal) | renal (intestinal) |
| Dose de digitalização | 0,2 - 0,5 mg | 0,1 mg | 3/4 | 3/4 |
| Dose de manutenção | 0,2 - 0,5 mg | 0,1 mg | 3/4 | 3/4 |

Transcrito de Zanini, Oga¹

Modo de ação do digital

Como todas as substâncias em que a dose útil é próxima da dose tóxica⁵, os efeitos negativos do uso do digital são intrinsecamente ligados aos efeitos terapêuticos, que são resumidos a seguir.

Ação sobre a contratilidade miocárdica - O digital tem efeito inotrópico positivo dose-dependente sobre o miocárdio, por mecanismo ainda não totalmente esclarecido, mas que parece estar ligado à ação sobre a enzima Na-K-ATPase, inibindo a chamada “bomba de sódio” e impedindo a troca do sódio pelo potássio, a nível da membrana celular¹⁻³. O aumento do sódio intracelular conduz à sua troca pelo cálcio extracelular, aumentando o teor deste dentro da célula, com conseqüente aumento da contratilidade. Nesse caso, o digital atuaria em sentido inverso aos bloqueadores dos canais de cálcio.

Ação sobre a atividade elétrica - O digital atua sobre a atividade elétrica de todas as células cardíacas, tendo, entretanto, ação mais intensa sobre o tecido específico de condução. Isso ocorre através da elevação da curva de despolarização da fase 4 do potencial de transmembrana e do aparecimento de pós-despolarizações retardadas, gênese do desencadeamento de impulsos ectópicos¹⁻³. Em relação aos nódulos sinoatrial e atrioventricular, a ação dos digitálicos é basicamente relacionada ao sistema nervoso autônomo: ativação dos impulsos vagais eferentes e bloqueio do tônus simpático, mecanismos importantes na redução da freqüência cardíaca dos indivíduos em insuficiência cardíaca. Entretanto, doses tóxicas de digital aumentam a atividade simpática, possível causa de arritmias cardíacas³.

Efeitos vasomotores, gastrintestinais e sobre o sistema nervoso central - O digital produz aumento

discreto da resistência arterial sistêmica e tem efeito vasoconstritor no território venoso, por ação direta sobre a musculatura da parede vascular ou por interações em diversos níveis com o sistema nervoso central e o sistema nervoso autônomo. Esse efeito seria particularmente importante nos vasos esplâncnicos e mesentéricos. Merece registro ainda o efeito do digital sobre o sistema nervoso central, principalmente na área postrema na base do quarto ventrículo cerebral¹.

Intoxicação digitalica

Em termos de análise clínica, é preciso diferenciar o conceito de “impregnação digitalica”, conjunto de dados clínicos e exames complementares que acusam a presença da droga no organismo e seu efeito terapêutico, do quadro patológico em que o efeito do digital ultrapassa seu intuito terapêutico, alterando negativamente a fisiologia orgânica, e que é definido como “intoxicação digitalica”. Conforme já dissemos, tais quadros são próximos e sua caracterização às vezes é difícil.

Quadro clínico da intoxicação digitalica - Os digitais têm classicamente duas indicações de maior importância: tratamento da insuficiência cardíaca e controle de certas taquiarritmias supraventriculares (fibrilação atrial, taquicardias paroxísticas e flutter atrial).

No tratamento da insuficiência cardíaca, um dos principais objetivos a ser alcançado, junto com o aumento da contratilidade miocárdica, é a diminuição da frequência cardíaca (efeito cronotrópico negativo). Este é também um dos primeiros sinais de intoxicação: frequências cardíacas abaixo de 50 ciclos por minuto podem comprometer o fluxo cerebral, principalmente em pacientes idosos e debilitados, ocasionando quadros de lipotímia. Junto com a bradicardia, o surgimento de batimentos ectópicos ventriculares ou supraventriculares isolados, em salvas, com ritmicidade (bi ou trigeminismo) e a presença de praticamente todas as formas de arritmias são achados frequentes⁴.

O efeito depressor do digital, sobre o sistema específico de condução evidencia-se sob forma de bloqueio ou dissociação sinoatrial, ritmos de escape juncional e todos os níveis de bloqueio atrioventricular (BAV), distúrbios esses algumas vezes passíveis de reconhecimento clínico. Mesmo havendo fibrilação atrial, a presença de ritmo ventricular regular, com frequência ventricular abaixo de 50 bpm sugere BAV total, assim como a regularização do ritmo com mais de 130 bpm conduz ao diagnóstico de taquicardia ventricular⁴. Ainda com relação às alterações cardiovasculares da intoxicação digitalica, a hipotensão ocasionalmente assinalada refere-se mais ao uso concomitante de diuréticos, queda do estado geral ou conseqüência de arritmias, não sendo assinalado efeito apreciável do digital sobre os níveis de pressão arterial^{3,4}.

Os paraefeitos gastrintestinais são igualmente frequentes, traduzidos por inapetência, náusea, vômitos ou diarreia, e são menos relacionados à irritação local provocada pela droga do que pela ação sobre o sistema nervoso central, assim como pela vasoconstrição esplâncnica²⁻⁴.

Variada gama de sintomas neurológicos pode ser atribuída à iatrogenia do digital: cefaléia, fadiga, mal-estar, fraqueza, queixas de origem psíquica, incluindo formas variadas de delírio, distúrbios do sono e nevralgias, inclusive do trigêmeo. Visão turva, halos em torno das luzes, escotomas cintilantes e alteração na percepção das cores, principalmente para amarelos e verdes, são fenômenos visuais frequentemente assinalados^{1-3,6}. Estes sintomas mimetizam a neurite retrobulbar^{4*}.

Em relação a disfunções hormonais e da esfera da libido, a ginecomastia é frequente nos homens em uso crônico de digital, e estudos recentes sobre a atividade sexual de cardiopatas em tratamento revelaram não só diminuição da frequência nas relações sexuais como tendência à ejaculação precoce. Em muitos desses pacientes, os níveis de testosterona e estradiol estavam alterados⁴.

Exames complementares na intoxicação digitalica

O eletrocardiograma é o apoio indispensável ao diagnóstico da intoxicação digitalica. Conforme já referido, qualquer tipo de arritmia pode corresponder ao uso excessivo de digital, fazendo Wellens afirmar que é basicamente a modificação do ritmo do paciente que leva à suspeita da intoxicação⁴. No entanto, algumas arritmias são altamente sugestivas desse quadro - instalação rápida de graus variáveis de BAV, taquicardia supraventricular com BAV, ritmo juncional não-paroxístico, taquicardia ventricular bidirecional e flutter atrial.

Também a repolarização ventricular é alterada por diminuição da duração e do formato da curva do potencial de ação, provocando encurtamento do QT, achatamento e inversão de T e desnível de ST, que assume aspecto de “colher de pedreiro”. Entretanto, tais alterações não são exclusivas do digital, ocorrendo em diversas patologias cardíacas, inclusive na isquemia subendocárdica. Na realidade, refletem mais a ação da droga (impregnação) do que propriamente níveis de intoxicação.

Os exames de laboratório proporcionam dados adicionais ao diagnóstico da intoxicação digitalica: dosagens de potássio, cálcio e magnésio, avaliações da função renal e hepática e dosagem direta do digital circulante⁵. O primeiro e o segundo grupo de testes, embora não diretamente ligados ao uso da droga, servirão para caracterizar circunstâncias em que a intoxicação será mais provável, tais como depleção de

* “O uso abusivo de tons fortes de amarelo e os halos em torno das lâmpadas frequentes em determinadas fases da obra do pintor Vincent Van Gogh foram atribuídos recentemente ao uso do digital, medicação de uso corrente, na época, para pacientes psiquiátricos. Van Gogh reproduziu a planta do digital em alguns retratos de eu médico”^{4,6}.

potássio e magnésio, comum no uso de diuréticos, hipercalcemia e insuficiência hepática e renal, que podem prejudicar a metabolização e excreção do fármaco.

A dosagem do digital sérico, restrita a laboratórios mais sofisticados, tem valor apenas relativo no diagnóstico da superdosagem digitalica^{3,4}. Isso porque, embora as doses terapêuticas do digital estejam na faixa de 0,5-ng/ml (para a digoxina), valores até três vezes acima têm sido encontrados, sem sinais de intoxicação, principalmente em corações pouco afetados por doença. De qualquer forma, valores abaixo de 2ng/ml dificilmente são compatíveis com quadros de intoxicação digitalica^{3,4}.

Resta lembrar que tanto o quadro clínico quanto as alterações eletrocardiográficas e mesmo alguns dados laboratoriais sugestivos da intoxicação por digital se superpõem ao quadro patológico das doenças a serem tratadas, criando dificuldades adicionais ao manejo da medicação.

Tratamento da intoxicação digitalica

O primeiro dado a ser considerado é o uso do medicamento em doses compatíveis com níveis de intoxicação e a existência de causas predisponentes^{1,5} (quadro I e II). O tratamento da intoxicação pelo digital compreende três grupos de procedimentos principais: medidas gerais de apoio, controle de complicações e eliminação da droga.

QUADRO II—Fatores predisponentes à intoxicação digitalica.

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Idade avançada | Hemodiálise |
| Doença cardíaca severa | Hipotireoidismo |
| Infarto do miocárdio | Anoxia |
| Miocardite | Alterações eletrolíticas |
| Cirurgia cardíaca recente | Hipocalemia |
| Insuficiência renal | Hipercalemia |
| Alcalose | Hipomagnesemia |

Transcrito de Zanini, Oga¹

A imensa maioria dos casos de intoxicação ocorre com pacientes em uso crônico do fármaco, por excesso de impregnação ocorrida com dosagens consideradas terapêuticas, ou por superveniência de fatores predisponentes à intoxicação, quando a instalação do quadro é lenta e insidiosa⁵. Em pequeno número de ocorrências, a superdosagem é de rápida instalação, por uso maciço da droga ou acidente, e assim o quadro pode ser mais dramático, com necessidade de controle imediato.

No primeiro caso, o acompanhamento clínico regular imprescindível para os que fazem uso do digital pode detectar sinais precoces de intoxicação, e a simples suspensão do uso de fármaco, com posterior reutilização em doses mais convenientes, resolverá a questão. O período de tempo sem uso de medicação varia de 24-48 horas para estrofantinas e lanatosídeos, até

7-21 dias para o digitoxina, ficando a digoxina no nível intermediário (48-72 horas)^{1,2,5}.

O segundo procedimento a ser considerado é a administração de cloreto de potássio (KCl). Na ausência de contra-indicação específica (por exemplo, insuficiência renal com hiperpotassemia), o uso de KCl é mandatório na intoxicação digitalica, pois o mesmo não só modula a atividade da Na-K-ATPase, alterada pela presença do digital, como também eleva o limiar de excitabilidade da fibra cardíaca^{2,4}. Apenas nos graus avançados de bloqueio AV, a administração de KCl está contra-indicada, pois pode ocorrer depressão do automatismo dos marca-passos ventriculares e parada cardíaca^{3,4}.

As doses empregadas podem alcançar até 4-6 g diários por via oral ou parenteral, sendo imprescindíveis a monitorização dos níveis sanguíneos de potássio, a vigilância dos parafeitos gastrintestinais e da irritação local, no caso de perfusão em veia periférica.

As alterações do ritmo cardíaco são as complicações que merecem maior atenção.

Junto com o potássio, difenilhidantoína e lidocaína são as primeiras escolhas terapêuticas^{1,2,4}. Ambas atuam na fase 4 do potencial de ação, diminuindo a automaticidade anormal e aumentando a velocidade de condução do potencial de ação. A fenitoína é utilizada em doses de 100 mg por via intravenosa, a intervalos curtos, com dose de manutenção de 400-600 mg diários via oral. A lidocaína é utilizada em dose inicial IV de até 200 mg, em prazo curto, seguida de administração IV de 15 a 50mg/kg de peso corporal por minuto. Ambas as substâncias têm parafeitos ligados ao sistema nervoso central (nistagmo, ataxias, parestesias, agitação, convulsão), mas tais quadros não são usuais nas doses recomendadas⁴.

Distante da eficácia dos antiarrítmicos acima referidos, podem ser úteis na intoxicação digitalica beta-bloqueadores, quinidina, amiodarona e procaínamiida, mas a possibilidade de acréscimo da toxicidade já existente e o surgimento de novas arritmias restringem muito sua indicação^{3,5}. No caso da quinidina, a mesma pode ser utilizada para, após supressão do digital por período curto, preparar o paciente para cardioversão elétrica (fig. 1).

A cardioversão elétrica em pacientes submetidos a medicação digitalica merece cuidados especiais: 1) sempre que possível, deve ser precedida de suspensão do uso do fármaco e da administração de potássio; 2) deve ser evitada na presença de frequências ventriculares baixas e nos ritmos juncionais AV; 3) devem ser sempre utilizadas as menores cargas possíveis (iniciar com menos de 100 watts)⁴. Cumpre acrescentar que a cardioversão é quase sempre necessária em presença de flutter atrial. Nas bradicardias e nos distúrbios de condução AV, atropina e estimulação elétrica ritmada por cateter endocárdico podem ser de grande utilidade.

Restam a comentar alguns aspectos menos comuns do tratamento da intoxicação digitalica. A hi-

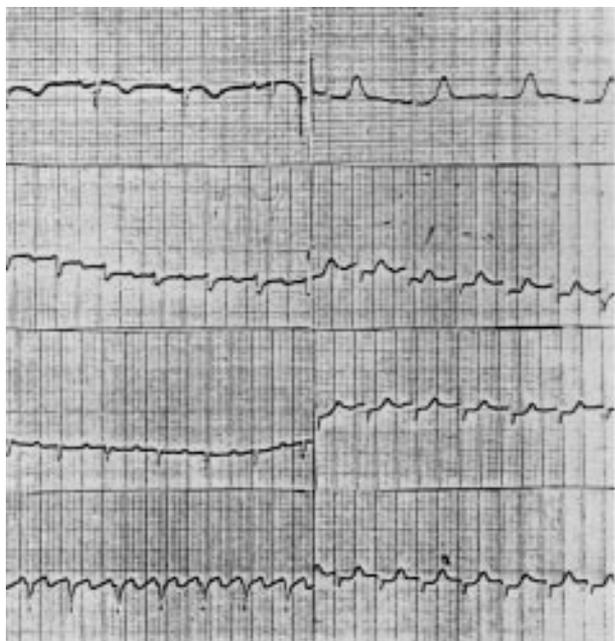


Fig. 1 - Derivações V_2 (esquerda) e V_5 . De cima para baixo: 1) cardiopatia reumática sem uso de digital; 2) após uso de digoxina 0,25 mg diário-taquicardia supraventricular com BAV; 3) após suspensão do digital - espaço PR menor; 4) após quinidina - flutter atrial. O ritmo sinusal foi restaurado por cardioversão elétrica. Observar na derivação V_5 o desnível de ST da impregnação digitalica.

percalcemia, presente em pacientes idosos ou acamados há longo tempo, pode ser tratada eventualmente com administração de quelantes de cálcio (EDTA)¹. Concentrações baixas de magnésio plasmático são comumente encontradas em pacientes em uso crônico de diuréticos e têm efeito deletério semelhante à hipercalcemia, devendo ser compensadas pela administração de 2 a 3 g diários de magnésio. A colestiramina pode diminuir a absorção da digitoxina e alterar sua meia-vida plasmática^{3,4}.

A hemodiálise e a hemoperfusão, embora úteis nos pacientes com insuficiência renal, têm sua eficácia prejudicada pelo alto índice de agregação tissular dos digitalícos (fig. 2). Finalmente, ainda a nível experimental, é possível tratar níveis acentuados de intoxi-



Fig. 2 - Derivação V_5 . Cardiopatia hipertensiva e insuficiência renal crônica em paciente submetido a hemodiálise: 1) sem digital; 2) com uso de estrofantina em dose mínima - dissociação AV total, com extra-sístolia e depressão de ST.

cação digitalica com a administração de anticorpos antiglicosídeos^{3,4}.

Conforme exposto, acreditamos que o acompanhamento próximo do paciente em uso de digital, o diagnóstico precoce de sua eventual superdosagem e o uso criterioso dos métodos terapêuticos disponíveis farão com que os digitalícos permaneçam por mais de 200 anos no receituário cardiológico.

REFERÊNCIAS

1. Zanini AC, Oga S-Farmacologia Aplicada. São Paulo, Livraria Atheneu, 1985.
2. Goodman & Gilman's - The Pharmacologic Basis of Therapeutics. 7th ed, New York, MacMillan Publishing Company, 1985.
3. Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD - Digitalis glicosides: Mechanisms and manifestations of toxicity. Part II. Prog Cardiovasc Dis, 26: 495, 1984.
4. Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD - Digitalis glicosides: mechanisms and manifestations of toxicity. Part III. Prog Cardiovasc Dis, 28: 21, 1984.
5. Fenster PE, Perrier D - Aplicações dos princípios da farmacocinética às drogas cardiovasculares. Conceitos Modernos sobre Doenças Cardiovasculares, I: 4, 1985.
6. Lee TC - Van Gogh's vision. Digitalis intoxication? JAMA, 245: 727, 1981.