

Joana Massano Fraga

Monitorização farmacocinética da digoxina em doentes internados no CHUC, E.P.E.

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação do Professor Doutor Amílcar Falcão e pela Doutora Marília João Rocha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

“A alegria que se tem em pensar e aprender faz-nos pensar e aprender ainda mais.”

(Aristóteles)

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	V
RESUMO	VI
ABSTRACT.....	VII
LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	X
LISTA DE SIGLAS	XII
I. INTRODUÇÃO.....	I
I.1. População Geriátrica	1
I.1.1. Alterações fisiológicas e farmacocinéticas	2
I.1.2. Intervenção farmacêutica na geriatria	4
I.1.3. Doença cardíaca no idoso.....	6
I.2. Função Cardíaca.....	8
I.2.1. Fisiologia cardiovascular	8
I.2.1.1. Ciclo cardíaco.....	9
I.2.1.2. Sistema de condução cardíaca	11
I.2.2. Alterações da função cardíaca	13
I.2.2.1. Insuficiência cardíaca	14
I.2.2.2. Fibrilhação auricular	26
I.3. Digitálicos	31
I.3.1. Perspetiva histórica	31
I.3.2. Estrutura e propriedades físico-químicas	32
I.3.3. Farmacodinâmica.....	33
I.3.3.1. Mecanismo de ação.....	33
I.3.3.2. Indicações terapêuticas e posologia.....	35
I.3.4. Farmacocinética.....	37
I.3.4.1. Absorção.....	37
I.3.4.2. Distribuição.....	38
I.3.4.3. Metabolização e excreção.....	39
I.3.5. Efeitos adversos	41
I.3.5.1. Interações farmacológicas	42
I.3.5.2. Intoxicação digitalica.....	43
I.4. Farmacocinética Clínica e Monitorização Terapêutica	47
I.4.1. Monitorização de fármacos na prática clínica e o papel do farmacêutico	47
I.4.2. Metodologia de monitorização farmacocinética da digoxina	50

2.	OBJETIVOS.....	53
2.1.	OBJETIVO GERAL	53
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	53
3.	MATERIAL E MÉTODOS.....	54
3.1.	Desenho do estudo.....	54
3.2.	Seleção da amostra.....	54
3.3.	Recolha de informação.....	55
3.4.	Protocolo de monitorização sérica.....	56
3.4.1.	Protocolo de colheitas	56
3.4.2.	Técnica analítica	57
3.4.3.	Análise farmacocinética.....	58
3.4.3.1.	Modelo farmacocinético	58
3.4.3.2.	Determinação de parâmetros farmacocinéticos	60
3.5.	Metodologia de análise das concentrações e dos parâmetros farmacocinéticos populacionais.....	61
3.5.1.	Avaliação das concentrações séricas obtidas na monitorização da digoxina	61
3.5.2.	Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos populacionais da digoxina	63
3.5.2.1.	Cálculo individual dos parâmetros farmacocinéticos populacionais	64
3.5.2.2.	Avaliação da capacidade preditiva.....	67
3.6.	Análise estatística	72
4.	RESULTADOS.....	73
4.1.	Avaliação das concentrações séricas obtidas na monitorização da digoxina.....	73
4.2.	Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina.....	75
4.3.	Análise da capacidade preditiva de métodos bibliográficos	89
5.	DISCUSSÃO	95
5.1.	Avaliação das concentrações séricas obtidas na monitorização da digoxina.....	95
5.2.	Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina.....	99
5.3.	Análise da capacidade preditiva de métodos bibliográficos	106
6.	CONCLUSÃO	110
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113

AGRADECIMENTOS

A tese de mestrado, sendo um processo solitário, não prescinde de colaboração.

Na apresentação deste trabalho, sendo necessariamente curto o espaço para agradecer a todos que comigo quiseram colaborar, instituições e pessoas, gostaria de exprimir o meu reconhecimento e agradecimento em particular:

Aos Serviços Farmacêuticos e ao Laboratório de Patologia Clínica dos HUC – CHUC, E.P.E., pela possibilidade que me deram de realizar este trabalho.

Aos meus orientadores: Ao Professor Doutor Amílcar Falcão, pela disponibilidade e crítica sempre construtiva. À Doutora Marília Rocha pela enorme receptividade e dedicação que aliadas ao rigor e prontidão com que sempre me esclareceu, foram fundamentais para a concretização do meu trabalho e consolidaram uma amizade que desejo permanecerá no futuro.

Aos meus pais, pelos valores que me transmitiram, pela amizade e apoio incondicionais.

À minha madrinha, pelo seu apoio e oportunos conselhos.

Aos meus familiares, que perto ou longe, quiseram estar disponíveis.

Aos meus amigos, por estarem presentes: À Susana e ao Rui pela amizade e companheirismo desde o primeiro instante em que embarcamos nesta aventura. Ao Rui pela preciosa ajuda no deslindar de várias questões que foram surgindo. À Inês e à Nídia pela amizade constante com que me congratulo. Ao Ricardo pelo apoio e carinho demonstrados.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, o meu sincero bem-haja.

RESUMO

O envelhecimento compreende alterações fisiológicas, metabólicas e funcionais que condicionam a farmacocinética e a farmacodinâmica no doente idoso. Tendo em conta as diferenças inter e intra-individuais e o grau de envelhecimento fisiológico e patológico de cada indivíduo, a comunidade médica e farmacêutica defende que os tratamentos devem ser individualizados, adaptando-se o fármaco, a dose e o regime posológico a cada indivíduo com o máximo rigor de acordo com as suas próprias características.

As conclusões de ensaios clínicos em larga escala, especialmente em doentes com disfunção sistólica deram origem a orientações práticas baseadas na evidência para o tratamento dos doentes com insuficiência cardíaca, atribuindo aos medicamentos a melhoria da função miocárdica a longo prazo. O tratamento clínico dos doentes com fibrilhação auricular tem como objetivos fundamentais a prevenção do tromboembolismo, o alívio dos sintomas, o tratamento otimizado da doença cardiovascular concomitante e o controlo da frequência e do ritmo.

De acordo com os critérios de Beers adaptados em 2012 em Portugal, a digoxina numa dose superior a 0,125 mg/dia deve evitar-se, uma vez que é um cardiotónico digitálico que devido à redução da depuração renal no idoso pode acumular-se no organismo, aumentando o risco de toxicidade. A digoxina melhora os sintomas da insuficiência cardíaca, aumenta a tolerância ao exercício, ao mesmo tempo que reduz o número de hospitalizações relacionadas com exacerbações agudas da doença.

No presente trabalho procedemos à caracterização do perfil cinético da digoxina em idosos utilizando para o efeito informação proveniente da monitorização de digoxina na prática clínica. A par disso procedemos à avaliação da capacidade preditiva demonstrada por diferentes conjuntos de parâmetros farmacocinéticos populacionais descritos na bibliografia, seguindo-se a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da nossa população, investigando as variáveis capazes de influenciar os respetivos parâmetros de modo a controlar tanto quanto possível as fontes de variabilidade inter e intra-individual.

Os resultados obtidos permitem-nos afirmar que o peso corporal ideal, a altura e a clearance da creatinina são variáveis capazes de explicar alguma da variabilidade no comportamento cinético dos nossos doentes. Verificamos também que o método de Jelliffe revelou ser o menos exato e menos preciso, sendo o método de Konishi o mais exato e mais preciso, apresentando também o melhor perfil de aceitabilidade clínica.

ABSTRACT

Aging comprises physiological, metabolic and functional changes that affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Given the inter and intra-individual differences and the degree of physiological and pathological aging of each one, the medical and pharmaceutical community argues that treatments must be individualized by adapting the drug, the dose and the dosing regimen to each individual with the utmost rigor according to their own characteristics.

The findings of large-scale clinical trials, especially in patients with systolic dysfunction led to evidence-based practice guidelines for the treatment of patients with heart failure, giving to medicines the improve of myocardial function in long term. Clinical management of patients with atrial fibrillation has as key objectives the prevention of thromboembolism, symptom relief, optimal treatment of concomitant cardiovascular disease and rate control and rhythm.

According to the Beers criteria adapted in 2012 in Portugal, a dose of digoxin exceeding 0,125 mg/day should be avoided, since it is a cardiotonic digitalis due to decreased renal clearance in the elderly can accumulate in the body increasing the risk of toxicity. The digoxin improves the symptoms of cardiac insufficiency, exercise tolerance increase, while reducing the number of hospitalizations associated with acute exacerbations of the disease.

In the present work we proceed to the characterization of the kinetic profile of digoxin in elderly using for the purpose information from monitoring of digoxin in clinical practice. Alongside this, we proceed to evaluate the predictive capacity demonstrated by different sets of population pharmacokinetic parameters described in the literature, followed by the determination of pharmacokinetic parameters of our population, investigating the variables that influence the respective parameters in order to control as much as possible sources of inter and intra-individual variability.

The obtained results allow us to state that the ideal body weight, height and creatinine clearance variables are able to explain some of the variability in the kinetic behaviour of our patients. We also note that the method of Jelliffe proved to be less accurate and less precise, being method of Konishi the most accurate and precise, also showing the best profile of clinical acceptability.

LISTA DE TABELAS

Tabela I1 Alterações fisiológicas relacionadas com a idade que interferem na farmacocinética das substâncias ativas administradas.	3
Tabela I2 Alterações farmacodinâmicas no efeito do fármaco com a idade.	4
Tabela I3 Alterações características do envelhecimento cardiovascular normal.	6
Tabela I4 Possíveis definições de IC.	14
Tabela I5 Fatores etiológicos da IC.	15
Tabela I6 Critérios de avaliação no diagnóstico diferencial da IC.	17
Tabela I7 Caraterísticas clínicas da IC esquerda e direita.	17
Tabela I8 Classificação funcional da IC segundo a NYHA.	18
Tabela I9 Classificação de Killip de gravidade da IC.	18
Tabela I10 Tratamento farmacológico da IC sistólica sintomática (Classe II-IV da NYHA).	22
Tabela I11 Abordagem multifatorial no tratamento da IC.	25
Tabela I12 Causas da FA classificadas segundo a sua frequência.	27
Tabela I13 Sintomas relacionados com FA segundo EHRA.	27
Tabela I14 Abordagem multifatorial no tratamento da FA.	30
Tabela I15 Posologia e modo de administração da digoxina nas diferentes indicações terapêuticas.	36
Tabela I16 Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da digoxina.	41
Tabela I17 Interações medicamentosas com a digoxina a nível da ADME.	43
Tabela I18 Considerações práticas para o uso da digoxina.	52
Tabela MM1 Dados demográficos dos doentes admitidos no estudo.	61
Tabela MM2 Caraterísticas demográficas da população.	63
Tabela MM3 Parâmetros farmacocinéticos populacionais da digoxina.	65
Tabela MM4 Parâmetros farmacocinéticos populacionais da digoxina.	66
Tabela MM5 Equações para a determinação das concentrações séricas previstas de digoxina.	66
Tabela MM6 Equações para a determinação do PCI e da CL_{Cr} .	66

Tabela MM7	
Concentrações séricas de digoxina observadas e previstas, em ng/mL.	68
Tabela R1	
Distribuição das concentrações séricas de digoxina de acordo com a margem terapêutica.	73
Tabela R2	
Valores da Clearance Creatinina da população em estudo (n= 78).	76
Tabela R3	
Valores de V_d calculados pelos diferentes métodos, em litros.	77
Tabela R4	
Valores mínimos, máximos, média \pm DP e CV dos V_d calculados.	79
Tabela R5	
Valores de CL_{digoxina} calculados pelos diferentes métodos, em mL/min.	82
Tabela R6	
Valores mínimos, máximos e média \pm DP da CL_{digoxina} calculados.	84
Tabela R7	
Caraterísticas demográficas da população para os dois sub-grupos de doentes criados.	87
Tabela R8	
Parâmetros cinéticos da digoxina para os dois sub-grupos de doentes.	87
Tabela R9	
Concentrações séricas de digoxina observadas e previstas, em ng/mL.	88
Tabela R10	
Capacidade preditiva das concentrações séricas de digoxina.	89
Tabela R11	
Concentrações séricas de digoxina mínimas, máximas, média \pm DP observadas e previstas pelos 4 métodos.	89
Tabela R12	
Capacidade preditiva das concentrações séricas de digoxina de cada método avaliado pelo erro de predição (n= 78).	91
Tabela R13	
Análise comparativa da exatidão (ΔEM) e da precisão (ΔEQM) dos métodos de Jelliffe, Sheiner, e Koup relativamente ao método de Konish.	93
Tabela R14	
Análise comparativa da exatidão (ΔEM) e da precisão (ΔEQM) dos métodos de Jelliffe, Sheiner, e Konishi relativamente ao método de Koup.	93

LISTA DE FIGURAS

Figura I1 Anatomia do coração.	8
Figura I2 Circulação sistêmica e circulação pulmonar.	9
Figura I3 Diferentes fases do ciclo cardíaco.	10
Figura I4 Eletrocardiograma e diferentes fases do ciclo cardíaco.	12
Figura I5 Diagrama ilustrativo da relação entre a função do miocárdio, os mecanismos de adaptação na IC e as consequências hemodinâmicas.	16
Figura I6 Fatores que influenciam o prognóstico da IC.	23
Figura I7 Cascata de tratamento para doentes com FA.	29
Figura I8 <i>Digitalis lanata</i> e <i>Digitalis purpúrea</i> .	32
Figura I9 Estrutura molecular da digoxina e da digitoxina.	32
Figura I10 Inibição da bomba de Na ⁺ e K ⁺ ATPase e das conseqüentes alterações eletrolíticas.	34
Figura MM1 Fluxograma da obtenção da informação dos doentes.	55
Figura MM2 Esquema geral de um modelo monocompartimental (via de administração IV tipo bólus).	59
Figura R1 Distribuição das concentrações séricas de digoxina.	74
Figura R2 Distribuição dos pedidos de monitorização sérica de digoxina pelos serviços clínicos dos HUC.	74
Figura R3 Frequência da dose diária de digoxina em mcg/dia.	75
Figura R4 Intervalo posológico de digoxina.	76
Figura R5 Representação gráfica das correlações existentes entre o PCI e o V _d Jusko (r=0,78) e o V _d Tozer (r=0,93), com p<0,01.	80
Figura R6 Representação gráfica das correlações existentes entre a altura e o de V _d Jusko (r=0,73) e com o V _d Tozer (r=0,89), com p<0,01.	80
Figura R7 Representação gráfica das correlações existentes entre o V _d Jusko e a CL _{Cr} CG (r=0,71), V _d Jusko e a CL _{Cr} CG PCI (r=0,79), V _d Jusko e a CL _{Cr} Jelliffe (r=0,71) e entre o V _d Tozer e a CL _{Cr} CG PCI (r=0,55), com p<0,01.	81
Figura R8 Representação gráfica das correlações existentes entre a CL _{digoxina} de Koup e a CL _{Cr} CG PCI (r=0,95) e a CL _{Cr} Jelliffe (r=0,94), p<0,01.	85
Figura R9 Representação gráfica das correlações existentes entre a CL _{digoxina} de Sheiner e a CL _{Cr} obtida por CG (r=0,81), CG PCI (r=0,85) e Jelliffe (r=0,85), p<0,01.	85
Figura R10 Representação gráfica da correlação entre a CL _{digoxina} Konishi/ CL _{Cr} CG PCI e a CL _{Cr} CG PCI (R ² =0,26).	86

Figura R11	
Correlação entre as concentrações séricas previstas (C_{prev}) e as concentrações séricas observadas (C_{obs}) para os métodos de Jelliffe ($r=0,47$), Sheiner ($r=0,63$), Koup ($r=0,59$) e Konishi ($r=0,56$.)	90
Figura R12	
Capacidade preditiva (exatidão) avaliada pelo EM e respetivo intervalo de confiança a 95% (representado pelos extremos das barras). Em todos os casos $p < 0,05$ por comparação com zero.	92
Figura R13	
Capacidade preditiva (precisão) avaliada pelo EQM e respetivo intervalo de confiança a 95% (representado pelos extremos das barras). Em todos os casos $p < 0,05$ por comparação com zero.	92
Figura R14	
Percentagem de erros aceitáveis e inaceitáveis para cada um dos métodos em estudo.	94

LISTA DE SIGLAS

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
ANP	Peptídeo Natriurético do tipo A
ARA	Antagonista dos recetores da angiotensina II
ARM	Antagonista dos receptores de mineralocorticóides
AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Peptídeo Natriurético do tipo B
C	Concentração
Ca²⁺	ião cálcio
CDI	Cardioversor desfibrilhador implantável
CG	Cockcroft-Gault
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CL	Clearance
CL_{Cr}	Clearance da creatinina
CL_{Cr} CG	Clearance da creatinina Cockcroft-Gault
CL_{digoxina}	Clearance da digoxina
Cobs	Concentração observada
Cprev	Concentração prevista
Cr_{sérica}	Creatinina sérica
CV	Coeficiente de variação
D	Dose
DIG	Digoxin Investigation Group
DP	Desvio-padrão
DTD	Dose total de digitalização
ECA	Enzima de Conversão da Angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
EM	Erro Médio de Predição
EP	Erro de Predição individual
E.P.E.	Entidade Pública Empresarial
EQM	Erro Quadrado Médio de Predição
ESC	European Society of Cardiology
F	Biodisponibilidade
FA	Fibrilhação auricular
FDA	Food and Drug Administration
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
FPIA	Técnica de imunoensaio de polarização fluorescente
h	horas
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra
IC	Insuficiência Cardíaca
ICA	Insuficiência Cardíaca Aguda
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IC-FEP	Insuficiência Cardíaca – fração de ejeção preservada
IC-FER	Insuficiência Cardíaca – fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IH	Insuficiência hepática
IM	Intramuscular
IR	Insuficiência renal
IV	Intravenosa
K⁺	ião potássio
K_e	Constante de velocidade de eliminação
Max	Máximo
Min	Mínimo

min	minutos
Na⁺	ião sódio
Na⁺/K⁺-ATPase	Bomba sódio-potássio ATPase
NAV	Nódulo aurículo-ventricular
NS	Nódulo sinusal
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCI	Peso Corporal Ideal
PCR	Proteína C reativa
PIM	Medicamento Potencialmente Inapropriado
PKS	Abbottbase Pharmacokinetic Systems
PROVED	Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin
PU	Processo Único do doente
r	Coeficiente de correlação
R²	Coeficiente de determinação
RADIANCE	Randomized Assessment of Effect of Digoxin on Inhibitors of ACE study
RAM	Reação adversa medicamentosa
REQM	Raiz Quadrada do Erro Quadrado Médio de predição
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SNC	Sistema nervoso central
SPC	Sociedade Portuguesa de Cardiologia
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
t_{1/2}	Tempo de meia-vida
T₃	Triiodotironina
T₄	Tiroxina
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRC	Terapêutica de ressincronização cardíaca
TSH	Tirotrofina
τ	Intervalo posológico
V_d	Volume aparente de distribuição

I. INTRODUÇÃO

I.1. População Geriátrica

O mecanismo do envelhecimento ainda não se encontra bem esclarecido, uma vez que não há uma hipótese unificadora que explique todas as mudanças observadas. Contudo, sabe-se que são variáveis importantes, as influências genéticas, os fatores externos como a exposição a radiação ionizante, toxinas e alimentação, as mutações, as alterações auto-imunes e a morte celular programada (Gray, Dawkins, Morgan e Simpson, 2004).

A própria Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica como idoso, todos os indivíduos com mais de 65 anos de idade que vivem nos países desenvolvidos e, com mais de 60 anos, todos aqueles que se encontram nos países em vias de desenvolvimento.

Nos últimos anos é evidente, por um lado o estreitamento da base da nossa pirâmida etária, reflexo da redução dos efetivos populacionais jovens como consequência da baixa natalidade e por outro, o alargamento do topo da pirâmide, consequência do aumento do número de pessoas idosas e da sua esperança média de vida. O que altera a visão sobre o principal tipo de utilizador dos meios de saúde, assim como as suas necessidades. Estamos perante uma população cujas principais patologias são a insuficiência cardíaca (IC), hipertensão, artrite, demência, fibrilhação auricular (FA), doença cardíaca isquémica, úlcera péptica, diabetes, hiper ou hipotiroidismo e doenças respiratórias (Hanratty, McGlinchey, Johnston e Passmore, 2000). Ou seja, o envelhecimento está associado ao desenvolvimento de uma série de doenças crónicas com a prescrição de várias terapias de longa duração e ao mesmo tempo um aumento do número de fármacos consumidos. O próprio objetivo do tratamento e da intervenção da equipa de saúde vai no sentido de um aumento ou melhoria da qualidade de vida e não da sua longevidade, especialmente nos doentes com idade superior a 80 anos, emergindo a necessidade de um envelhecimento saudável numa sociedade que se apresenta cada vez mais envelhecida (Vaz, 2012).

I.I.I. Alterações fisiológicas e farmacocinéticas

O envelhecimento compreende alterações fisiológicas, metabólicas e funcionais que condicionam a farmacocinética e farmacodinâmica no doente idoso (Vaz, 2012). Ao mesmo tempo que se sabe que as pessoas com mais de 65 anos de vida consomem 25-50% de todos os medicamentos prescritos e são responsáveis por 70% dos seus custos.

Tratando-se de um dos extremos do ciclo de vida, os idosos apresentam uma fisiologia muito própria pelo que é necessário ter em conta os vários fatores que afetam o regime posológico e as concentrações séricas nesta população. Na realidade a sua capacidade fisiológica caracteriza-se por uma reserva funcional reduzida e uma diminuição na adaptação a essas mudanças. O envelhecimento tem repercursões ao nível dos vários sistemas: dérmico, cardiorespiratório, gastrintestinal, sanguíneo (pH e proteínas plasmáticas), hepático e renal. Os doentes idosos em comparação com os mais jovens apresentam um aumento do tecido adiposo acompanhado da diminuição da massa muscular e da água corporal total (Rivera e Antognini, 2009). Em relação à função renal, há uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e alterações da secreção tubular, contudo estas alterações são variáveis, com alguns doentes a apresentar pequenas mudanças ao longo do tempo, enquanto outros apresentam uma diminuição significativa. Devido à diminuição da massa muscular, a creatinina sérica ($Cr_{\text{sérica}}$) muitas vezes encontra-se dentro do intervalo de valores considerados normais, apesar de uma menor TFG, não sendo um marcador fiável da função renal (Rivera et al., 2009). Em termos cinéticos o envelhecimento traduz-se em alterações da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) dos medicamentos como se pode ver na Tabela II.

Tabela II - Alterações fisiológicas relacionadas com a idade que interferem na farmacocinética das substâncias ativas administradas.

Adaptado de (Hanratty et al., 2000; Abad et al., 2008)

Fase	Alteração	Consequências possíveis
Absorção	↑ pH gástrico ↓ motilidade gastrointestinal Atraso no esvaziamento gástrico ↓ superfície de absorção gastrointestinal ↓ fluxo sanguíneo gástrico	↓ absorção de ferro, cálcio e vitaminas Potenciação do efeito ulceroso dos AINEs ↓ biodisponibilidade da levodopa
Distribuição	↓ massa muscular ↑ tecido adiposo ↓ albumina sérica ↓ output cardíaco ↑ concentração de α-1 glicoproteína com doenças crónicas	↑ biodisponibilidade da fenitoína e dos anticoagulantes orais por ↓ da ligação à albumina ↓ biodisponibilidade de antidepressivos, antipsicóticos, bloqueadores β, por ↑ ligação à α-1 glicoproteína.
Metabolismo (biotransformação)	↓ tamanho do fígado ↓ fluxo sanguíneo hepático ↓ metabolismo (reações de oxidação) Preservação do metabolismo (reações de conjugação)	↓ metabolismo oxidativo, logo ↑ efeito alprazolam, diltiazem, midazolam, triazolam, verapamilo, celecoxib, diazepam, fenitoína, varfarina, teofilina, imipramina, flurazepam, trazodona, lidocaína e propranolol.
Eliminação (excreção)	↓ fluxo sanguíneo renal ↓ taxa filtração glomerular	↓ eliminação de aminoglicosídeos, cimetidina, digoxina, hipoglicemiantes orais, lítio e procainamida.

No entanto, de uma forma geral pode afirmar-se que as alterações farmacocinéticas devido à idade têm uma relevância clínica menor que as causadas pelos processos patológicos ou pelas interações com outros fármacos co-administrados.

Já a nível farmacodinâmico falamos em alterações por:

- diminuição gradual da capacidade de manter o equilíbrio hemostático: por exemplo a desidratação é frequente nos idosos, uma vez que apresentam o reflexo da sede diminuído, condicionando assim o balanço hidroeletrólítico;
- alterações a nível de recetores específicos e na resposta de alguns órgãos, sobretudo, do sistema cardiovascular e neuroendócrino (Tabela I2) (Hammerlein, Derendorf e Lowenthal, 1998).

Ao mesmo tempo, são doentes que apresentam com frequência patologias concomitantes, nomeadamente, insuficiência renal (IR), hepática (IH), cardíaca (IC), entre outras. O que conduz a uma população polimedicada, daí a importância das interações fármaco/fármaco, fármaco/alimento, fármaco/álcool e fármaco/tabaco. Não esquecendo que a hospitalização nesta faixa etária devida a efeitos adversos a medicamentos é de cerca de 10% (Bowie e Slattum, 2007; Currie, Wheat e Kiat, 2011).

Tabela 12 - Alterações farmacodinâmicas no efeito do fármaco com a idade.
Adaptado de (Abad et al., 2008)

Fármaco	Efeito Farmacológico
Barbitúricos	↑
Benzodiazepinas	↑
Bloqueadores adrenérgicos β	↓
Agonistas adrenérgicos α	↓
Antagonistas dos canais de cálcio	↓
Furosemida	↓
Teofilina	↑ efeito inotrópico ↓ efeito broncodilatador
Hidroxizina	↑
Metoclopramida	↑
Dicumarínicos	↑

1.1.2. Intervenção farmacêutica na geriatria

Com o avanço da idade aumentam o número de patologias, bem como o número de medicamentos prescritos e administrados ao doente, aumentando assim a complexidade da farmacoterapia instituída. Ao mesmo tempo, as alterações fisiológicas da população geriátrica conjuntamente com a perda de capacidade dos sistemas de reparação para eliminar os danos provocados pelo envelhecimento interferem na farmacocinética e na farmacodinâmica, alterando as respostas individuais aos fármacos (González, Lázaro, Cuenca e Rodríguez, 2003; Abad et al., 2008; Currie et al., 2011).

Tendo em conta as diferenças inter e intraindividuais e o grau de envelhecimento fisiológico e patológico de cada indivíduo, a comunidade médica e farmacêutica, defende que os tratamentos devem ser individualizados, adaptando-se o fármaco, a dose e o regime posológico a cada indivíduo com o máximo rigor de acordo com as suas próprias características. Os riscos associados aos medicamentos aumentam nesta fase da vida, o que faz com que prescrever e ceder medicamentos que são potencialmente inapropriados para idosos, aumente o risco de desenvolver reações adversas a medicamentos (RAMs), de tal forma que a eficácia e segurança da terapêutica podem ficar comprometidas, afetando de

modo negativo a qualidade de vida do doente (González et al., 2003; Sharis e Cannon, 2003; Abad et al., 2008; Vaz, 2012).

Os principais fármacos implicados em RAMs são: insulinas, antidiabéticos orais, diuréticos, digoxina, anticoagulantes, antiagregantes plaquetares, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas dos canais de cálcio e psicofármacos. No estudo que Rich e os seus colaboradores levaram a cabo em 1995, envolvendo 282 doentes, concluíram que uma intervenção multidisciplinar, através da educação do doente, da família, da revisão da medicação e seguimento farmacoterapêutico e de uma dieta equilibrada, tendo em conta a restrição salina, previne a readmissão hospitalar de doentes idosos com IC. Não esquecendo que as doenças cardiovasculares são as mais prevalentes na população idosa, particularmente a IC (Rich et al., 1995; Sharis et al., 2003).

Com a finalidade de minimizar os problemas que surgem como consequência do uso de medicamentos no idoso, desenvolveram-se critérios de consenso para o uso seguro destes nesta população. De todos, os Critérios de Beers mostram ser uma grande mais-valia na orientação e gestão da terapêutica da população idosa. Assim, de acordo com estes critérios adaptados em 2012 em Portugal, a digoxina numa dose superior a 0,125 mg/dia deve evitar-se, uma vez que é um cardiotónico digitálico que devido à redução da depuração renal no idoso pode acumular-se no organismo, aumentando o risco de toxicidade. Na IC, o aumento da dose não apresenta benefícios clínicos. Esta recomendação apresenta uma qualidade de evidência moderada e uma força de recomendação forte. Pelo exposto, a estratégia de dosificação tem de ser conservadora, tendo a monitorização terapêutica uma importância fulcral (González et al., 2003).

Todos os profissionais de saúde devem estar alerta quando prescrevem, cedem ou administram medicamentos potencialmente inapropriados (PIMs), proporcionando um uso do medicamento mais seguro, contribuindo deste modo para uma melhoria da qualidade de vida dos doentes (Vaz, 2012).

Tendo o farmacêutico um papel importante no acompanhamento dos doentes idosos, nomeadamente na revisão da medicação e na monitorização farmacoterapêutica, assim como no acompanhamento da população em geral e em concreto na população geriátrica deve desenvolver a sua atividade no sentido de:

- Minimizar o número total de medicamentos que o doente toma;
- Sugerir a descontinuação dos medicamentos sem benefício estabelecido;
- Avaliar as interações fármaco-fármaco e os efeitos das comorbilidades;
- Efetuar revisões regulares da medicação e promover a monitorização farmacoterapêutica;
- Sugerir uma dose que reúna concordância e a determinação sérica quando necessário;
- Sugerir doses iniciais mais baixas, escalando a dose progressivamente.

(Abad et al., 2008; Currie et al., 2011)

1.1.3. Doença cardíaca no idoso

O processo natural de envelhecimento contempla alterações estruturais que não são consideradas patológicas, mas sim parte integrante deste processo. Na tabela seguinte (Tabela I3) podem ser observadas as alterações características do envelhecimento cardiovascular normal.

Tabela I3 - Alterações características do envelhecimento cardiovascular normal.

Adaptado de (Gray et al., 2004)

Estrutura	Alteração
Artérias	Dilatação, tortuosidade
Aurículas e ventrículos	Redução do tamanho da cavidade ventricular, alterações na forma da aurícula esquerda e da <i>compliance</i> , dilatação auricular
Tecido condutor	Fibrose ou fibras e nódulos
Miocárdio	Hipertrofia, fibrose, acumulação de colagénio
Válvulas	Calcificação, infiltração gordurosa, alongamento e rotura cordonais

Por outro lado, constituem alterações fisiopatológicas: a perda de elasticidade aórtica, o aumento da pressão sanguínea sistólica, graus ligeiros de regurgitação valvular e anomalias da condução intracardíaca (Gray et al., 2004).

Os sinais e sintomas clínicos gerais destas alterações, tais como fadiga, anorexia e perda de peso são característicos também de outras doenças, o que pode dificultar o diagnóstico. Já os sintomas típicos de opressão, ortopneia, dispneia noturna e retenção de fluidos são preditivos de IC, que resulta muitas vezes de uma cardiomiopatia dilatada. Sendo muito vulgar nos idosos, com um aumento da sua prevalência de 1% nos doentes mais jovens para 10% nos indivíduos com mais de 80 anos. A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) está frequentemente na origem de internamentos hospitalares agudos em doentes idosos (Gray et al., 2004).

As arritmias assintomáticas apresentam uma elevada prevalência na população idosa, aumentando a incidência de FA com a idade, estando associada a um aumento da incidência de novos episódios coronários e acidente vascular cerebral (AVC), constituindo um preditor independente. A ecocardiografia desempenha um papel importante na identificação da disfunção ventricular (diastólica ou sistólica) e da cardiomiopatia restritiva em consequência de uma infiltração amilóide (Branch, Schlant, Alexander e Hurst; Sharis et al., 2003; Gray et al., 2004).

O tratamento farmacológico destes doentes com idade avançada e das suas comorbilidades demonstrou ser efetivo, apesar de relativamente empírico, uma vez que na maioria dos ensaios clínicos eles são excluídos. Devem ser consideradas as alterações farmacológicas relacionadas com o envelhecimento desta população, assim como um rigoroso seguimento farmacoterapêutico. Recomendando-se o início de tratamento com doses mais baixas, selecionadas para cada caso específico e que sejam aumentadas gradualmente conforme as necessidades, mas sem nunca atingir a dose máxima recomendada para os indivíduos da faixa etária mais baixa. Os principais objetivos do tratamento consistem no alívio da sintomatologia, na melhoria da qualidade de vida, na redução do número de hospitalizações e, se possível, no aumento da sobrevivência (Cheng e Rybak, 2010; Jelinek e Warner, 2011).

I.2. Função Cardíaca

A função básica do coração é garantir a perfusão sanguínea dos tecidos periféricos e o aporte sanguíneo para os alvéolos de modo a permitir as trocas gasosas.

I.2.1. Fisiologia cardiovascular

O sistema circulatório tem como função principal o aporte e remoção de gases, nutrientes e hormonas dos diferentes órgãos e tecidos do corpo, o que é possível devido ao funcionamento integrado do coração, vasos sanguíneos e sangue. O seu “produto final” é o débito cardíaco, que corresponde ao somatório dos diferentes fluxos sanguíneos regionais.

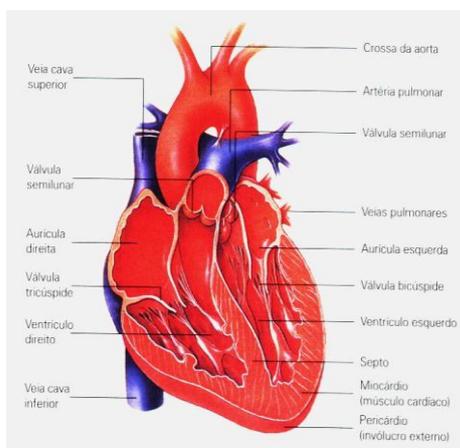


Figura II - Anatomia do coração.

O coração funciona, essencialmente, como uma bomba propulsora que faz mover o sangue pelo sistema cardiovascular do organismo, ou seja, o órgão muscular que produz a força que promove a circulação sanguínea (Figura II). Localiza-se no mediastino, entre os pulmões e está rodeado por uma membrana dupla denominada pericárdio. É do tamanho aproximado de uma mão fechada e tem o aspeto de uma pirâmide.

Consiste em duas aurículas e dois ventrículos separados por um septo e duas válvulas aurículo-ventriculares, garantindo que o sangue flui apenas numa direção, das aurículas para os ventrículos. O coração direito (aurícula e ventrículo direito) comunica com o esquerdo (aurícula e ventrículo esquerdo) através do sistema vascular pulmonar constituído pelas artérias pulmonares e suas ramificações, pelos capilares pulmonares e veias pulmonares que terminam diretamente na aurícula esquerda. Já o coração esquerdo comunica com o direito através do sistema vascular sistémico através da artéria aorta (Seeley, Stephens e Tate, 2003).

1.2.1.1. Ciclo cardíaco

Em 1918, Starling descobre a propriedade do coração contrair-se proporcionalmente ao seu enchimento (maior enchimento, maior volume de ejeção), até um nível em que por maior que seja o aumento de volume não se acompanha de um aumento de débito cardíaco. Esta propriedade deve-se fundamentalmente às características contráteis do miocárdio. Assim, para que o coração realize a sua função, ejeta volumes de sangue na pequena e grande circulação. Estas duas redes circulatórias são denominadas circulação sistêmica e circulação pulmonar, respetivamente. Ocorrem em paralelo, sem comunicação entre si, de modo que o sangue realiza alternadamente cada percurso, graças ao impulso proporcionado pelas contrações rítmicas do coração. O sangue proveniente do ventrículo esquerdo reparte oxigénio e nutrientes por todo o organismo através da circulação sistêmica. O ventrículo direito bombeia o sangue até aos pulmões onde através das trocas gasosas fica mais rico em oxigénio (Figura 12) (Schoenenberger e Poquet, 2002).

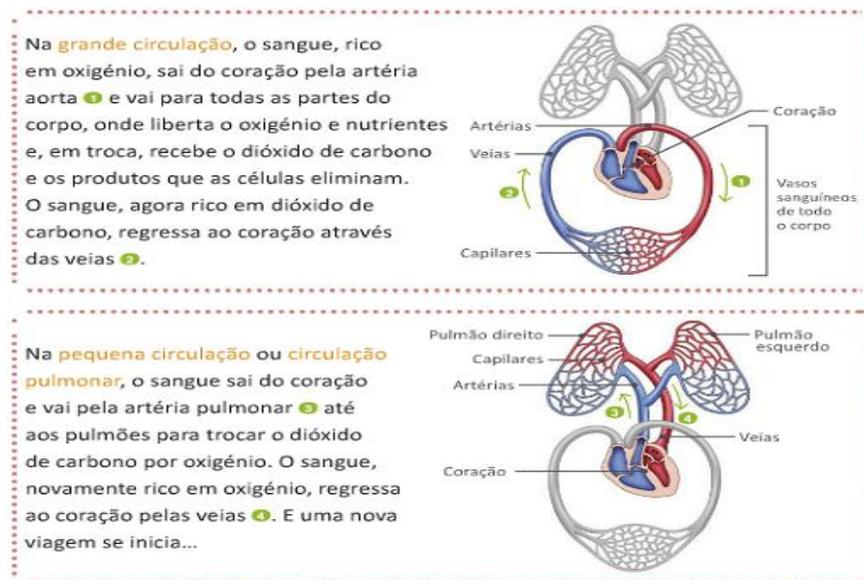


Figura 12 - Circulação sistêmica e circulação pulmonar.

Durante o ciclo cardíaco que tem uma duração média de 0,8 segundos, as aurículas e os ventrículos passam por uma fase de relaxamento – diástole – e uma fase de contração – sístole. Dividindo o ciclo em 3 etapas (Figura I3), os eventos que ocorrem são os seguintes:

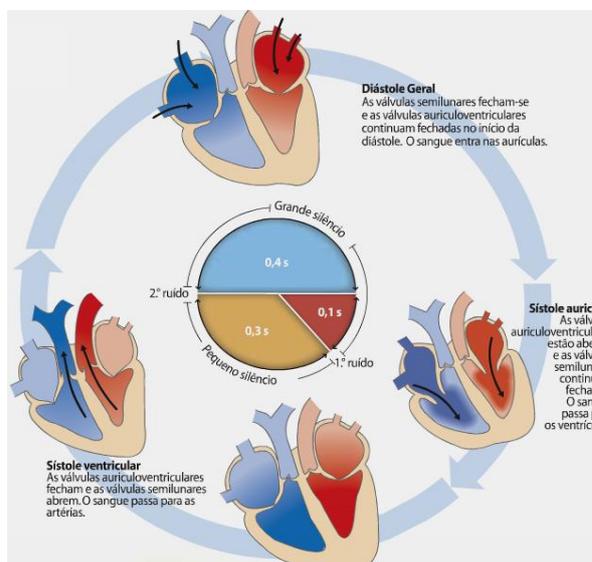


Figura I3 - Diferentes fases do ciclo cardíaco.

1. Diástole geral, o miocárdio está relaxado, o sangue entra nas aurículas direita e esquerda vindo, respetivamente, das veias cavas e das veias pulmonares. Nesta fase as válvulas aurículo-ventriculares estão abertas e as semi-lunares fechadas impedindo o sangue de sair do coração.

2. Sístole auricular (no início da diástole ventricular), as aurículas contraem-se e o sangue é forçado a passar para os ventrículos. Trata-se do sangue desoxigenado procedente da circulação sistémica e o sangue oxigenado procedente dos pulmões.

3. Sístole ventricular, os ventrículos direito e esquerdo contraem-se e expulsam sangue para a artéria aorta e tronco arterial pulmonar, por abertura das válvulas semi-lunares. Nesta altura, o coração volta à situação de diástole e o ciclo cardíaco recomeça.

As características da fibra miocárdica e o modo como responde a alterações do enchimento ventricular (pré-carga), a alterações da resistência periférica (pós-carga) e a estímulos neurohormonais, particularmente o tónus simpático, juntamente com as alterações fisiológicas da frequência cardíaca, explicam a extraordinária capacidade do coração para responder às diferentes necessidades periféricas (Schoenenberger et al., 2002).

1.2.1.2. Sistema de condução cardíaca

O sistema de condução do coração retransmite o potencial de ação elétrico através deste órgão. Para se entender a propagação dos impulsos elétricos através do coração devem ser considerados dois tipos de tecido cardíaco:

- 1- Músculo cardíaco propriamente dito (auricular e ventricular);
- 2- Sistema especializado de condução que inclui: nódulo sinusal (NS); tratos intranodais anterior, médio e posterior; nódulo aurículo-ventricular (NAV); feixe de His e suas ramificações; e rede de Purkinje.

Tanto o miocárdio propriamente dito como o sistema especializado permitem a condução dos impulsos elétricos. A maioria das células do tecido especializado de condução também podem sofrer despolarização espontânea, o que lhes permite funcionar como *pacemakers* cardíacos. No entanto, a despolarização do coração resultante do impulso sinusal suprime a atividade dos outros potenciais *pacemakers*.

O fluxo de iões carregados através das membranas celulares origina correntes iónicas que formam os potenciais de ação cardíacos. No entanto, o potencial de ação é uma entidade integrada, isto é, as alterações de corrente produzem alterações noutra corrente eléctrica, por isso os antiarrítmicos originam múltiplos efeitos podendo ser benéficos ou prejudiciais em doentes específicos. A característica crucial do NS é a despolarização diastólica espontânea.

Os iões movem-se através de membranas celulares em resposta a gradientes eléctricos e de concentração através de canais ou transportadores de iões específicos. A célula cardíaca normal em repouso conserva um potencial transmembranar de 80 a 90 mV mantido, principalmente, por bombas sódio-potássio ATPase (Na^+/K^+ -ATPase) dependentes. O sódio (Na^+) não pode entrar na célula, já que os canais permanecem fechados devido a potenciais de membrana negativos, contudo o potássio (K^+) pode deslocar-se através da membrana (Seeley et al., 2003).

A despolarização diastólica é mediada por três correntes iónicas principais:

- 1- Por cada potencial de ação que a célula recebe o seu interior ganha iões Na^+ e perde iões K^+ (duas correntes iónicas). Por isso, é necessária a ativação da bomba Na^+/K^+ -ATPase, que necessita de consumo de energia (ATP dependente) para manter a homeostase celular. Saem 3 iões de Na^+ por cada 2 iões de K^+ que entram na célula (hiperpolarização da célula);

- 2- Corrente de cálcio (Ca^{2+}), em situações normais o Ca^{2+} intracelular permanece em concentrações muito baixas. Nas células cardíacas, a entrada de Ca^{2+} durante cada potencial de ação constitui um sinal para que o retículo endoplasmático liberte as suas reservas de Ca^{2+} , o que gera as contrações musculares;
- 3- A entrada rápida de Na^+ é responsável pela fase de despolarização rápida inicial (fase 0). A fase I é precoce e limitada ocorrendo a repolarização com ativação dos canais de K^+ . Os íões Ca^{2+} entram sobretudo através dos canais lentos de Ca^{2+} (fase 2). Após a entrada destes íões a célula encontra-se totalmente despolarizada. Em seguida, dá-se a abertura dos canais de K^+ . A saída para o exterior destes íões é responsável pela repolarização (fase 3). Finalmente, a célula entra de novo numa fase de polarização (fase 4).

Os impulsos cardíacos normais originam-se no NS movendo-se ao longo do coração a uma velocidade duas a três vezes superior à movimentação transversal, propagando-se rapidamente por toda a aurícula (onda P do eletrocardiograma) chegando ao NAV. Ao chegar ao NAV, a velocidade da corrente diminui, o que permite que a aurícula impulse sangue até ao ventrículo. Uma vez saído do NAV, o sangue alcança o sistema de condução (correntes de Na^+ mais rápidas que noutros tecidos), o que permite a contração simultânea de todo o ventrículo (complexo QRS do eletrocardiograma). Posteriormente, produz-se a repolarização ventricular, o que gera a onda T do eletrocardiograma (Schoenenberger et al., 2002).

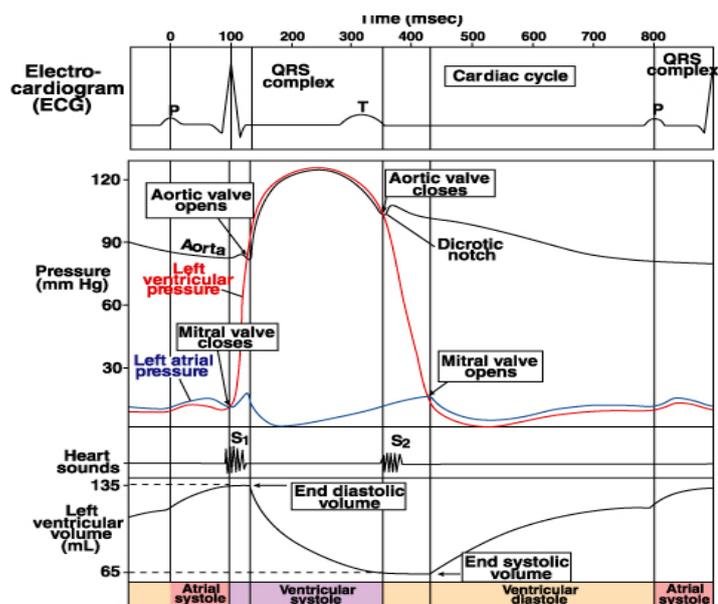


Figura I4 - Eletrocardiograma (ECG) e diferentes fases do ciclo cardíaco.

I.2.2. Alterações da função cardíaca

As doenças cardiovasculares representam uma das principais causas de morte no mundo dito ocidental (mais de 40% em Portugal), ao mesmo tempo que contribuem como uma importante causa de incapacidade.

No caso do idoso as alterações biológicas esperadas por envelhecimento do sistema cardiovascular conduzem:

- Decréscimo do débito cardíaco máximo por diminuição da frequência cardíaca;
- Aumento do colesterol;
- Aumento da resistência vascular;
- Alterações do miocárdio com regiões de fibrose, com depósitos de lipofuscina e substância amiloide;
- Acumulação de lípidos no endocárdio e de cálcio nas válvulas e aumento do colagénico;
- Atrofia com degeneração das fibras musculares no miocárdio.

Tudo isto conduz ao aumento da epidemiologia, de duas das principais doenças cardiovasculares que recorrem ao uso de digitálicos no seu plano de tratamento: a IC e a FA (Gray et al., 2004).

1.2.2.1. Insuficiência cardíaca

A IC apresenta uma incidência de 4 em cada 1000 indivíduos no género masculino e de 2,5 em cada 1000 no género feminino, com clara tendência para aumentar. A mortalidade global devida a IC é de cerca de 50% ao fim de 5 anos, sendo que nas formas mais graves, classe IV da *New York Heart Association* (NYHA) atinge valores de 50% ao fim de um ano. A prevalência e a incidência desta doença aumentam com a idade, sendo a causa mais frequente de internamento em pessoas com 65 ou mais anos (Branch et al.).

Deve ser considerada como um estado clínico e não um diagnóstico pelo que se deve procurar sempre as suas causas. E esta também é uma das razões porque a sua definição não é consensual, o que dificulta a realização de estudos epidemiológicos (Tabela I4) (Gray et al., 2004).

Tabela I4 - Possíveis definições de IC.
Adaptado de (Gray et al., 2004)

<i>“Um estado patofisiológico no qual o coração não consegue manter uma circulação adequada para as necessidades do organismo, apesar de uma pressão de enchimento satisfatória.”</i>
(Paul Wood, 1958)
<i>“Uma síndrome na qual a disfunção cardíaca está associada a uma tolerância reduzida ao exercício, a uma incidência elevada de arritmias ventriculares e a uma esperança de vida diminuída. “</i>
(Jay Cohn, 1988)
<i>“Síndrome na qual os doentes têm sintomas típicos (dispneia, edema maleolar e fadiga) e sinais (pressão jugular elevada, crepitações pulmonares e área de impulso apical deslocada) resultantes de uma anomalia na função ou estrutura cardíaca.”</i>
(Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 2012)

No entanto, o conhecimento da causa cardíaca subjacente é fundamental na medida em que a patologia exata determina o tratamento específico (Tabela I5).

Por exemplo, a doença coronária, a doença cardíaca isquémica, a diabetes e a hipertensão estão entre as causas mais comuns de IC nas populações ocidentais (Tabela I5). Verificando-se através da análise dos ensaios clínicos realizados na área da hipertensão, que o tratamento eficaz desta patologia pode reduzir em 50% a incidência de IC, não esquecendo porém que, a idade avançada, o género masculino, a raça africana, a obesidade e o tabaco constituem fatores de risco (Sharis et al., 2003).

Tabela I5 - Fatores etiológicos da IC.

Adaptado de (Gray et al., 2004)

Hipertensão (10-50%)
Cardiomiopatia (dilatada, hipertrófica, restritiva)
Doença valvular cardíaca (mitral e aórtica)
Congênitos (defeito do septo auricular)
Arritmias (persistentes)
Álcool
Fármacos
Estados de elevado débito cardíaco
Pericárdicos (constricção ou efusão)
Insuficiência do coração direito (hipertensão pulmonar)

✓ **Fisiopatologia**

Os fatores fisiológicos que explicam a precipitação da IC vão desde a perda de massa miocárdica funcional, a alteração das estruturas contráteis e a perturbações do preenchimento diastólico ventricular. Na realidade, a IC existe quando apesar do coração se encher normalmente, o seu débito é insuficiente para uma perfusão adequada dos tecidos, o que produz uma variedade de sintomas como, fadiga, edema, falta de ar e tolerância reduzida ao exercício (Gray et al., 2004).

O débito cardíaco baixo conduz a um aumento da atividade nervosa simpática, que estimula a frequência e força das contrações cardíacas e mantém a pressão sanguínea pelo aumento da resistência vascular. No coração em insuficiência, o aumento da resistência contra a qual o coração tem de bombear o sangue - pós-carga, acentua a diminuição do débito cardíaco. A diminuição da perfusão renal leva à secreção de renina e ao aumento da concentração plasmática de angiotensina e de aldosterona. A retenção de Na^+ e água aumentam o volume sanguíneo, aumentando a pressão venosa central - pré-carga e a possibilidade de formação de edema (Schoenenberger et al., 2002).

Estas alterações compensatórias, de início ajudam a manter o débito cardíaco, mas a longo prazo levam a alterações como, dilatação ventricular anormal, que aumentam a morbidade e a mortalidade. Apenas a utilização dos IECA e dos bloqueadores β , fármacos que inibem as neuro-hormonas envolvidas nestas alterações compensatórias têm a capacidade de aumentar a sobrevivência dos doentes com IC crónica (Gheorghide, van Veldhuisen e Colucci, 2006).

A hipertrofia cardíaca adaptativa converte-se a longo prazo numa resposta adaptativa incorreta e a biologia molecular sugere que os mesmos mecanismos que causam a hipertrofia, podendo desencadear respostas negativas para o coração, a longo prazo. Os mediadores neuro-hormonais, angiotensina II, norepinefrina, aldosterona e endotelina que ativam as respostas funcionais, também ativam as respostas proliferativas incorretas (Figura 15) (Gray et al., 2004).

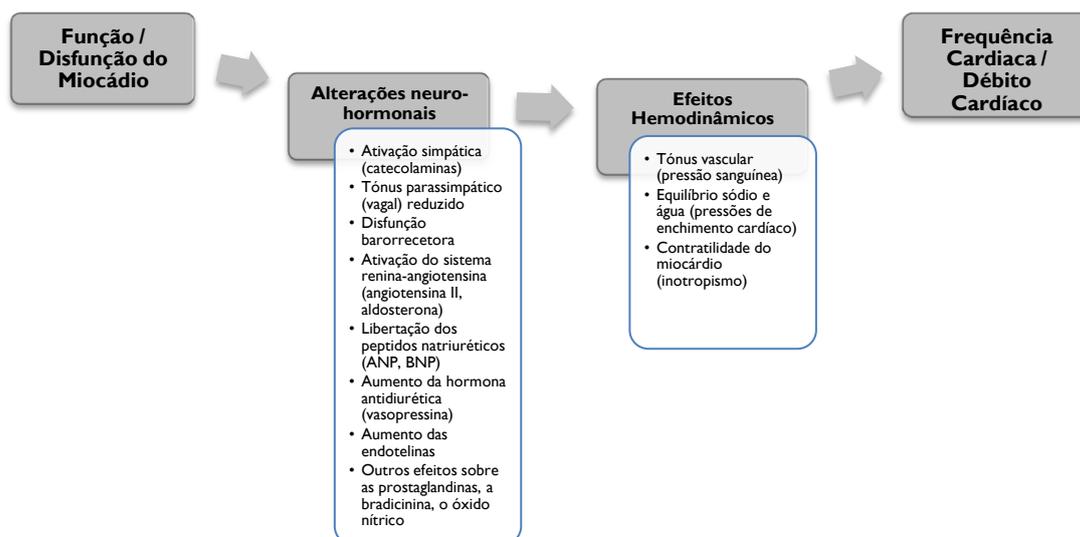


Figura 15 - Diagrama ilustrativo da relação entre a função do miocárdio, os mecanismos de adaptação na IC e as consequências hemodinâmicas.

Adaptado de (Gray et al., 2004)

Estas relações de união entre estimulação neuro-hormonal e respostas proliferativas explicam porque os agentes farmacológicos que bloqueiam esta resposta neuro-hormonal prolongam a sobrevivência dos doentes com IC (Schoenenberger et al., 2002).

✓ Sinais e Sintomas

As lesões cardíacas, a sobrecarga hemodinâmica e os mecanismos de compensação secundários que surgem à medida que a IC se desenvolve determinam a sua apresentação clínica. Inicialmente, nos estadios mais precoces da doença os sintomas podem ser menos específicos, como mal-estar geral, letargia, fadiga, dispneia e intolerância ao exercício, assistindo-se nos estadios mais avançados a manifestações clínicas claramente indicativas de doença cardíaca (Sharis et al., 2003).

No diagnóstico diferencial da IC é importante a distinção entre IC aguda (ICA), IC crónica descompensada e IC crónica, que é feito com base na severidade dos sintomas, edema pulmonar, edema periperál e no ganho de peso, como mostra a tabela seguinte:

Tabela I6 - Critérios de avaliação no diagnóstico diferencial da IC.

Adaptado de (Cardiologia, 2012)

	IC aguda	IC crónica descompensada	IC crónica
Sintomas - severidade	Severos	Severos	Pouco a moderado
Edema pulmonar	Raro	Comum	Raro
Edema periperál	Raro	Comum	Comum
Ganho de peso	Nenhum ou mínimo	Moderado a severo	Pouco a moderado

Podem distinguir-se ainda dois tipos de IC: a IC esquerda ou anterógrada e a IC direita ou retrógrada. Na presença destes 2 tipos de insuficiência falamos de ICC (Tabela I7). A mais frequente é a que afeta o coração esquerdo. Ora, os doentes com IC causada por disfunção ventricular esquerda podem apresentar uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) preservada. Neste caso, estamos perante IC diastólica. Pelo contrário, quando apresentam uma FEVE reduzida, falamos de IC sistólica. Aproximadamente 50% dos doentes hospitalizados por ICA apresentam uma função sistólica relativamente preservada (Gheorghide et al., 2006).

Tabela I7 - Características clínicas da IC esquerda e direita.

Adaptado de (Gray et al., 2004)

IC Esquerda	IC Direita
<i>Sintomas</i>	
Capacidade de exercício reduzida	Tumefação dos tornozelos
Dispneia (pieira, ortopneia, dispneia paroxística noturna)	Dispneia (mas sem ortopneia e dispneia paroxística noturna)
Tosse (hemoptise)	Capacidade reduzida de exercício
Letargia e fadiga	Dor torácica
Redução do apetite e perda de peso	
<i>Sinais</i>	
Pele fria	Pulso (taquicardia, arritmias)
Pulso (volume normal ou reduzido alternado/taquicardia/arritmias)	Pressão venosa jugular elevada
Ápice deslocado	Edema
Terceiro som, galope de soma	Hepatomegalia e ascite
Regurgitação mitral funcional	Elevação parasternal
Crepitações pulmonares	

Em qualquer dos casos produz-se uma redução do volume de sangue bombeado, diminuindo o gasto cardíaco, o que provoca uma resposta adaptativa do sistema neuro-hormonal que controla a circulação de modo a manter a pressão sanguínea e o gasto cardíaco. Do ponto de vista clínico, a limitação da capacidade de exercício associada à dispneia e estado edematoso constitui um importante indicador subjetivo da ICC (Cardiologia, 2012).

Por outro lado, a NYHA desenvolveu outra classificação com base na gravidade dos sintomas e na atividade física, ou seja, a limitação sintomática da IC é classificada do ponto de vista funcional em 4 classes, como se pode ver na Tabela I8.

Tabela I8 - Classificação funcional da IC segundo a NYHA.

Adaptado (Gray et al., 2004; Cardiologia, 2012)

Classe	Grau de limitação da atividade física
I	<u>Sem limitação da atividade física</u> – a atividade física habitual não causa sintomas (dispneia, fadiga nem palpitações)
II	<u>Limitação ligeira da atividade física</u> – confortável em repouso, mas a atividade física ligeira causa sintomas (dispneia, fadiga e palpitações)
III	<u>Marcada limitação da atividade física</u> – confortável em repouso, mas a atividade física inferior à habitual causa sintomas (dispneia, fadiga e palpitações)
IV	<u>Incapacidade de desenvolver qualquer atividade física</u> – os sintomas podem manifestar-se mesmo em repouso, a realização de qualquer atividade física aumenta o desconforto

Esta classificação, apesar de subjetiva torna-se útil, uma vez que fornece informação sobre a gravidade dos sintomas, o prognóstico e complicações, facilitando a avaliação da resposta à terapêutica. Por seu lado, Killip apresentou uma outra classificação, baseada também na gravidade da IC, acrescentando a mortalidade aproximada para cada uma das classes (Tabela I9).

Tabela I9 - Classificação de Killip de gravidade da insuficiência cardíaca.

Adaptado (Gray et al., 2004)

Classe	Caraterísticas clínicas	Mortalidade hospitalar (%)
I	Ausência de sinais de disfunção ventricular esquerda	0 – 6%
II	Ruído de galope S3 com ou sem congestão pulmonar	30 %
III	Edema pulmonar agudo grave	40 %
IV	Choque cardiogénico	> 80%

✓ Tratamento farmacológico

As estratégias terapêuticas atuais da IC são dirigidas não apenas para o alívio sintomático e do edema, para o aumento da tolerância ao exercício, mas também para a redução da incidência de exacerbações agudas, da mortalidade e do número de internamentos. O síndrome de IC deriva de uma resposta orgânica complexa ao coração insuficiente, tendo evoluído o seu tratamento no sentido de contrariar as respostas orgânicas deletérias, por vezes em detrimento do aumento da contratilidade cardíaca. As conclusões de ensaios clínicos em larga escala, especialmente em doentes com disfunção sistólica, deram origem a orientações práticas baseadas na evidência para o tratamento dos doentes com IC, atribuindo aos medicamentos a melhoria da função miocárdica a longo prazo (Branch et al.; Guimarães, Moura e Soares da Silva, 2006).

Assim, o tratamento da IC consiste numa abordagem multifarmacológica, isto é, tem como pilares fundamentais, os diuréticos que melhoram os sintomas, alguns bloqueadores β em baixas doses no início do tratamento, os IECAs que diminuem a morbidade, melhoram o prognóstico, aumentam a esperança média de vida e os digitálicos, especialmente se houver determinadas perturbações de ritmo, tais como fibrilhação e *flutter* auriculares (Sharis et al., 2003). Nesta terapêutica farmacológica é necessário fazer a distinção entre o tratamento da IC aguda e da crónica (Cardiologia, 2012).

Na ICA, o doente necessita com frequência de oxigénio, sendo os principais fármacos a utilizar os diuréticos e os vasodilatadores embora não suportados da mesma forma pela evidência que os tratamentos para a IC crónica. No caso do recurso aos nitratos, podem ser administrados, quer por via sublingual, quer por via intravenosa, para redução da pré-carga. E perante uma agudização de uma IC severa deve ser considerada a administração de nitroprussiato, se a pressão pulmonar capilar e a resistência vascular sistémica forem elevadas. Os opiáceos e inotrópicos são utilizados de forma mais seletiva e, raramente, há necessidade de apoio circulatório mecânico (Sharis et al., 2003).

Já a abordagem à terapêutica para a IC crónica vai abranger, quer o tratamento da IC com fração de ejeção reduzida (IC-FER) ou IC sistólica, quer o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (IC-FEP) ou IC diastólica (Sharis et al., 2003).

Assim, os diuréticos, nomeadamente a furosemida é administrada por via intravenosa de modo a reduzir os edemas, podendo ser necessário adicionar um diurético tiazídico, a metolazona de modo a potenciar a diurese. O efeito dos diuréticos, sobretudo os da ansa, prende-se com o aumento da excreção de Na^+ e de água, reduzindo o volume circulatório, a pré-carga e o edema. Devendo manter-se em simultâneo uma restrição salina e de fluidos. No caso da adição de metolazona é necessária precaução de modo a evitar eventuais distúrbios eletrolíticos graves. Nos casos em que os diuréticos por si só não permitem a redução dos edemas, recorre-se a associações de outros medicamentos e em último recurso à ultrafiltração. No entanto, o uso de diuréticos na IC diastólica para aliviar a dispneia e o edema até à data não melhorou comprovadamente o prognóstico.

Os agentes inotrópicos, especificamente os agentes adrenérgicos, dobutamina e dopamina desempenham um papel importante em certos estados hemodinâmicos, sendo que quando a pressão arterial é baixa é preferível a dopamina, uma vez que a dobutamina reduz a resistência vascular sistémica em maior escala.

Um IECA administrado na dose alvo, isto é, dose máxima tolerada, em conjunto com um bloqueador dos adrenoreceptores β , constitui o tratamento padrão dos doentes com IC relacionada com disfunção sistólica ventricular esquerda, quer seja assintomática ou sintomática.

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA) podem ser uma boa alternativa para os doentes que devido aos efeitos secundários como a tosse seca, não toleram os IECAs. Pode ser necessária uma dose relativamente alta para produzir benefício. O candesartan, pode também ser adicionado a um IECA ou a um bloqueador dos adrenoreceptores β , em doentes com IC leve a moderada que permanecem sintomáticos.

Os bloqueadores dos adrenoreceptores β , bisoprolol e carvedilol, são úteis em qualquer estadio da IC com disfunção sistólica ventricular esquerda. O nebivolol está aprovado na IC leve a moderada em doentes com mais de 70 anos. O tratamento com bloqueadores dos adrenoreceptores β , deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da IC e iniciado com uma dose baixa escalando a dose durante um período de semanas a meses. Os sintomas podem piorar inicialmente, sendo necessário um ajuste da terapêutica concomitante (Branch et al.; Schoenenberger et al., 2002; Gray et al., 2004; Cardiologia, 2012).

A espironolactona, diurético antagonista da aldosterona pode ser considerada em doentes com IC moderada a severa, que já tomem um IECA e um bloqueador dos adrenoreceptores β , baixas doses de espironolactona (habitualmente 25 mg/dia) reduzem os sintomas e a mortalidade nestes doentes. Se a espironolactona não puder ser usada, pode ser considerada a eplerenona para o tratamento da IC após um enfarte agudo do miocárdio com evidência de disfunção sistólica ventricular esquerda.

A monitorização apertada da $Cr_{\text{sérica}}$, da TFG e dos níveis de K^+ é necessária, particularmente, após alterações no tratamento ou alterações nas condições clínicas do doente.

Nos doentes que não toleram os IECAs ou os ARA, ou naqueles em que estas classes estão contra-indicadas, o dinitrato de isossorbido com hidralazina constituem alternativas, contudo esta combinação pode não ser bem tolerada. Em doentes de raça africana ou doentes com IC moderada a severa a combinação do dinitrato de isossorbido com hidralazina pode ser adicionada à terapêutica padrão com um IECA e um bloqueador dos adrenoreceptores β , se necessário. Se a IC for tão severa que a combinação de um diurético e um IECA não produzem uma resposta adequada, então pode adicionar-se um fármaco inotrópico como a digoxina.

A digoxina melhora os sintomas da IC e aumenta a tolerância ao exercício e reduz o número de hospitalizações relacionadas com exacerbações agudas mas não reduz a mortalidade. A digoxina está reservada para os doentes com agravamento da IC ou com IC severa relacionada com disfunção ventricular sistólica esquerda que permanecem sintomáticos apesar de tratamento com IECA e um bloqueador dos adrenoreceptores β , em combinação com um antagonista da aldosterona – candesartan – ou dinitrato de isossorbido e hidralazina (Branch et al.; Schoenenberger et al., 2002; Gray et al., 2004; Cardiologia, 2012).

Um resumo de todas as possibilidades terapêuticas para o tratamento da IC crónica encontra-se na Tabela II0.

Tabela II0 - Tratamento farmacológico da IC sistólica sintomática (classe funcional II-IV da NYHA).

Adaptado de (Cardiologia, 2012)

Classe Farmacoterapêutica	Recomendação	Classe Recomendação ¹	Nível Evidência ²
IECA	+ Bloqueador β - se FEVE \leq 40%, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	I	A
Bloqueador β	+ IECA	I	A
Antagonista dos receptores de mineralocorticóides (ARM)	- a todos os doentes com sintomas persistentes e uma FEVE \leq 35%, apesar do tratamento com IECA ou ARA + Bloqueador β para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	I	A
Antagonista dos receptores da Angiotensina (ARA)	- se FEVE \leq 40%, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura e doentes com tosse seca devido a IECA + Bloqueador β + ARM	I	A
Ivabradina	- se ritmo sinusal normal, FEVE \leq 35%, FC em repouso \geq 70 b.p.m. e sintomas persistentes, apesar do tratamento com uma dose baseada na evidência de um bloqueador β , um IECA ou ARA, e um ARM ou ARA, para reduzir o risco de hospitalização por IC;	IIa	B
	- se ritmo sinusal normal, FEVE \leq 35%, FC em repouso \geq 70 b.p.m., que não tolerem um bloqueador β . Os doentes também devem ser tratados com IECA (ou ARA) e um ARM (ou ARA).	IIb	C
Digoxina	- se FEVE \leq 45% e doentes não toleram um bloqueador β . Os doentes também devem ser tratados com um IECA (ou ARA) e um ARM (ou ARA) para reduzir o risco de hospitalização por IC;	IIb	B
	- se FEVE \leq 45% e sintomas persistentes, apesar do tratamento com um bloqueador β , um IECA (ou ARA) e um ARM (ou ARA), para reduzir o risco de hospitalização por IC.	IIb	B
Hidralazina e Dinitrato de isossorbido	Bloqueador β + ARM - em alternativa aos IECA ou ARA, caso nenhum destas seja tolerado, em doentes com FEVE \leq 45% e VE dilatado para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	IIb	B

¹Classe de recomendação: I- Existem evidências e/ou consenso geral que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz; IIa- Evidências/opinião maioritariamente a favor da utilidade/eficácia; IIb- Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião.

²Nível de evidência: A- Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados; B- Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados; C- Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.

Hoje, sabemos que os agentes que melhoram a hemodinâmica a curto prazo podem piorar o prognóstico a longo prazo e vice-versa, agentes que não parecem afetar claramente a hemodinâmica, como os IECA ou fármacos que pioram inicialmente a hemodinâmica como alguns bloqueadores β , são capazes de atrasar a progressão da doença e prolongar a sobrevivência. Assim, são vários os fatores capazes de influenciar o prognóstico da IC, como se pode ver na Figura I6, mas um dos precipitantes e que conduz ao agravamento da IC é a não adesão ao regime terapêutico prescrito (Gheorghiade et al., 2006).

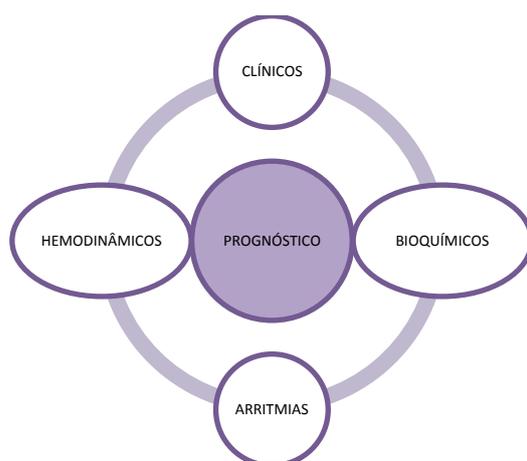


Figura I6 - Fatores que influenciam o prognóstico da Insuficiência cardíaca.

Adaptado de (Gray et al., 2004)

✓ **Tratamentos alternativos e/ou concomitantes**

O cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) está indicado na prevenção primária da morte súbita em doentes com uma esperança média de vida superior a um ano com IC sintomática e FEVE $\leq 35\%$, sob terapêutica farmacológica otimizada há mais de três meses, bom estado funcional e prevenção secundária em doentes com uma esperança média de vida superior a um ano com arritmia ventricular, que cause instabilidade hemodinâmica e bom estado funcional.

Associada à terapêutica farmacológica, a terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) está indicada na melhoria sintomática, na redução dos internamentos hospitalares e no aumento da sobrevivência dos doentes com ritmo sinusal normal, duração prolongada do QRS, sintomas persistentes e fração de ejeção reduzida.

Em determinados doentes em fase terminal da IC, a revascularização coronária, a cirurgia valvular, os dispositivos de assistência ventricular e o transplante cardíaco poderão ser uma opção.

Têm indicação para transplante cardíaco, os doentes com IC em fase terminal com sintomas graves, mau prognóstico e ausência de alternativas de tratamento, desde que motivados, bem informados, emocionalmente estáveis e capazes de cumprir o tratamento intensivo necessário após a cirurgia (Gray et al., 2004; Cardiologia, 2012).

✓ **Gestão da doença**

De modo a melhorar o prognóstico e na tentativa de contrariar a progressão da doença, o doente insuficiente cardíaco para além da terapêutica farmacológica que tem benefícios claros e comprovados no tratamento da doença, deve manter um estilo de vida saudável com algumas restrições, quer ao nível da atividade física, quer ao nível da alimentação, tratando também qualquer causa que precipite a IC (Gray et al., 2004).

Dados provenientes de vários ensaios clínicos indicam e recomendam a inscrição dos doentes com IC em programas de cuidados multidisciplinares de modo a reduzir o risco de internamento por agravamento da IC (Tabela III). No que diz respeito ao tratamento farmacológico, o doente deve compreender as indicações, doses e efeitos dos fármacos e reconhecer os efeitos secundários comuns de cada fármaco prescrito e a importância da adesão ao plano terapêutico (Cardiologia, 2012).

O tratamento das comorbilidades, nomeadamente a angina, a hipertensão, a diabetes, a anemia e a disfunção renal constitui um elemento importante da abordagem holística dos cuidados aos doentes com IC.

Tabela II I - Abordagem multifatorial no tratamento da IC.
Adaptado de (Gray et al., 2004)

Fatores gerais e de estilo de vida	
Atividade física	Tabagismo
Oxigênio	Álcool
Vacinação	Sal e água
Nutrição	
Tratamento de qualquer causa subjacente ou fator precipitante	
Doença coronária	Alterações na terapêutica farmacológica
Hipertensão	Distúrbio de eletrólitos
Cardiomiopatia	Arritmias auriculares e ventriculares
Infeção	
Terapêutica farmacológica	
Diuréticos	IECAs
Digoxina	β-bloqueadores
Vasodilatadores	ARA II
Simpaticomiméticos	Antiarrítmicos
Outros	
Revascularização coronária	Cardioversor desfibrilhador implantável (CDI)
Cirurgia valvular	Terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC)
Transplante cardíaco	Dispositivos de assistência ventricular

1.2.2.2. Fibrilhação auricular

Existe uma elevada prevalência de arritmias assintomáticas nas pessoas idosas, aumentando a incidência de FA crónica com a idade. As repercussões clínicas das arritmias podem ser desde nula até morte súbita, pelo que um diagnóstico adequado é essencial (Branch et al.; Gray et al., 2004).

A FA é a arritmia mais frequente e a principal causa de episódios tromboembólicos, 75% dos quais são AVCs. A incidência de FA é de 1 a 2% na população em geral e aumenta, proporcionalmente, com o aumento da idade dos doentes. Em 70 a 80% dos casos, a FA está associada a doença cardíaca orgânica. No idoso está associada a um aumento da incidência de novos episódios coronários e AVC, constituindo um preditor independente (Schoenenberger et al., 2002; Cardiologia, 2012).

✓ Fisiopatologia

São várias as causas que podem estar na origem da FA, podendo ser uma consequência de doença elétrica primária da aurícula, traduzida em focos de despoletamento idiopáticos; pode ser secundária a doença cardíaca estrutural, provocando um aumento da pressão auricular ou uma sobrecarga de volume; pode ainda resultar de uma complicação de outras doenças sistémicas, tais como, hipertiroidismo (Gray et al., 2004).

De um modo geral, a frequência com que acontecem paroxismos de FA aumenta com a progressão da doença. A hipertrofia auricular e a dilatação secundárias a uma doença cardíaca estrutural são frequentemente o substrato da FA. No entanto, esta pode manifestar-se em corações normais do ponto de vista estrutural (Gray et al., 2004).

O início de um foco ectópico de despoletamento é acompanhado por uma excitação repetida do miocárdio auricular, havendo uma contração frequente, descoordenada e irregular das aurículas, o que origina um bombardeamento do NAV através de pequenas ondas de despolarização. A frequência da resposta ventricular à FA é determinada pelo sistema de condução do NAV, que não consegue despolarizar-se em resposta a cada onda de excitação (Sharis et al., 2003).

Na tabela seguinte encontram-se descritas as causas da FA, classificadas segundo a sua frequência.

Tabela II2 - Causas da FA classificadas segundo a sua frequência.

Adaptado de (Sharis et al., 2003)

Muito frequentes	Hipertensão, IC, doença coronária isquémica e pós-operatório cardíaco
Frequentes	Intoxicação alcoólica, doença pulmonar, doença cardíaca valvular, cardiomiopatia e tirotoxicose
Pouco frequentes ou raras	Pericardite, doença infiltrativa, mixoma atrial, disfunção autonómica, defeito septo auriculoventricular e embolismo pulmonar

✓ **Sinais e Sintomas**

O curso clínico da FA é heterogéneo, podendo ser classificada como paroxística, quando há um retorno espontâneo ao ritmo sinusal; persistente quando o ritmo sinusal só se alcança com intervenção; permanente quando o ritmo sinusal não é alcançável mesmo com intervenção (Gray et al., 2004; Cardiologia, 2012).

De um modo geral, os doentes mais velhos apresentam um agravamento da doença estrutural cardíaca e uma história longa de sintomas que tende a progredir para FA mais persistente e crónica, ainda que com tratamento agressivo. Na maioria dos doentes com FA persistente, o ritmo sinusal pode ser restabelecido. Todavia, 50% ou mais irão apresentar recorrências dentro de um ano (Sharis et al., 2003).

Os dados do estudo de Framingham documentaram um aumento da incidência trombose entre os doentes com FA quando comparado com doentes da mesma idade, género e pressão arterial, mas sem FA (Sharis et al., 2003).

Na Tabela II3 podemos ver a classificação usada pela EHRA (*European Heart Rhythm Association*).

Tabela II3 - Sintomas relacionados com FA segundo EHRA.

Adaptado de (Cardiologia, 2012)

Classe EHRA	Explicação
EHRA I	Sem sintomas
EHRA II	Sintomas ligeiros - a atividade quotidiana não é afetada
EHRA III	Sintomas importantes - a atividade quotidiana é afetada
EHRA V	Sintomas incapacitantes – a atividade quotidiana é interrompida

✓ Tratamento farmacológico

O tratamento clínico dos doentes com FA tem cinco objetivos fundamentais:

- Prevenção do tromboembolismo;
- Alívio dos sintomas;
- Tratamento otimizado da doença cardiovascular concomitante;
- Controlo da frequência;
- Controlo do ritmo (Cardiologia, 2012).

A FA pós-operatória é particularmente comum após uma cirurgia cardíaca, afetando aproximadamente 25% dos doentes, sendo um fator de mau prognóstico no que diz respeito ao tempo de internamento, à morbilidade e mortalidade. O uso de bloqueadores dos adrenoreceptores β , no pós-operatório mostrou reduzir a incidência de FA e tornou-se a estratégia terapêutica padrão. O início precoce de bloqueadores dos adrenoreceptores β , no pré-operatório mostrou ser mais efetivo do que o início mais tardio (Sharis et al., 2003; Gray et al., 2004).

O uso de amiodarona oral ou intravenosa deve reservar-se para os doentes que não possam tomar bloqueadores dos adrenoreceptores β ou que estejam em maior risco. A amiodarona diminui a duração do tempo de internamento, quando iniciada 7 dias antes da cirurgia, contudo apresenta toxicidade pulmonar e um aumento da incidência de bradiarritmias em doentes a tomar bloqueadores dos adrenoreceptores β (Sharis et al., 2003; Gray et al., 2004).

Alguns doentes com FA relacionada com hipotensão, IC ou angina apresentam-se com frequência instáveis ou com sintomas mais severos, sendo necessária a cardioversão para estabelecer o controlo do ritmo. Por outro lado, a presença de fibrilhação aumenta a suscetibilidade das aurículas, particularmente do apêndice auricular esquerdo para a formação de trombos intra-auriculares, que podem dar origem a embolia, podendo culminar num AVC (apoplexia). Apresentando um risco aumentado, os doentes com patologia concomitante da válvula mitral, com alargamento da aurícula esquerda ou outra doença cardíaca estrutural e todos aqueles que tenham antecedentes de embolia sistémica, diabetes *mellitus* ou hipertensão, bem como idade superior a 65 anos. Nestes grupos de alto risco, a varfarina reduz em cinco vezes o risco de apoplexia. Já em doentes com um risco reduzido, doentes com FA paroxística sem alterações estruturais do coração, o ácido acetilsalicílico poderá ser suficiente (Gray et al., 2004).

A Figura 17 apresenta as recomendações da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) e Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) para o tratamento dos doentes com FA.

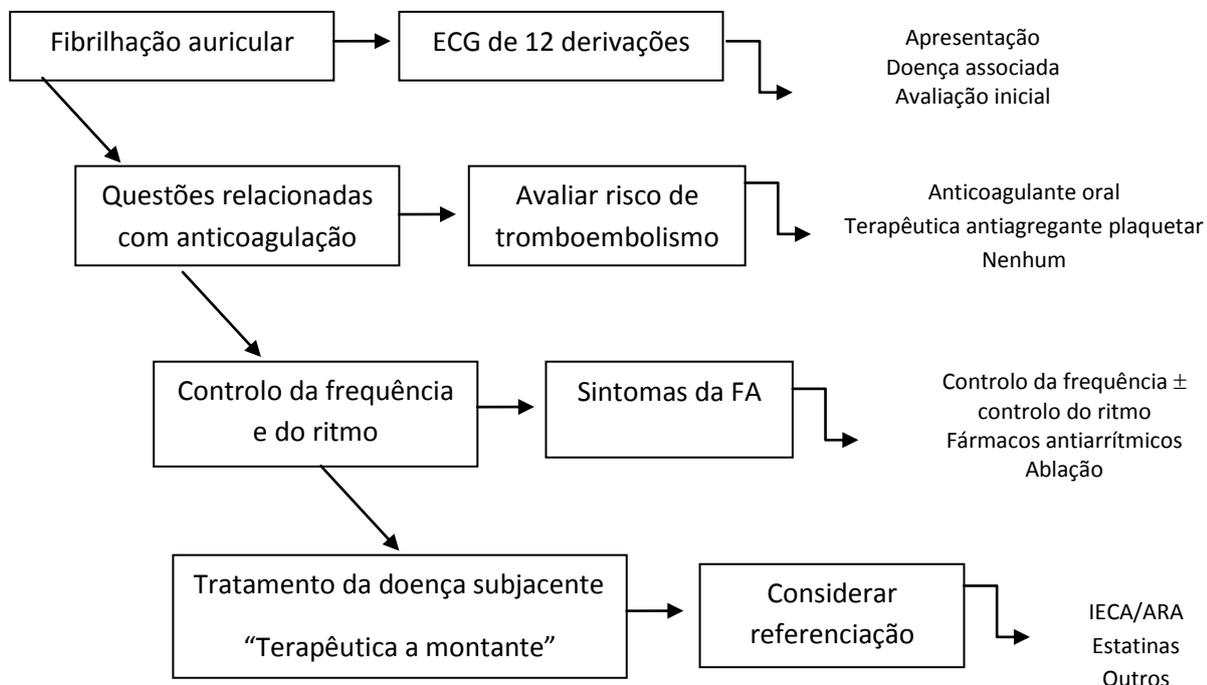


Figura 17 - Cascata de tratamento para doentes com FA.

Adaptado de (Cardiologia, 2012)

✓ Outras terapêuticas

Cardioversão elétrica

O contrachoque externo com corrente direta utiliza-se para converter a FA persistente em ritmo sinusal, quando se julga que o doente vai permanecer a longo prazo em ritmo sinusal, necessitando ou não de fármacos adicionais para a estabilização da aurícula e diminuição da probabilidade de reversão para FA. Esta técnica é realizada sob anestesia geral sendo emitidos choques com uma energia entre 50 a 360 Joules (Gray et al., 2004).

Cardioversão farmacológica

A eficácia da cardioversão farmacológica é maior se esta for iniciada até 7 dias após o aparecimento da arritmia, sendo possível restabelecer o ritmo sinusal em cerca de 50 a 70% dos doentes. Habitualmente, são usadas formulações intravenosas de fármacos antiarrítmicos – amiodarona, flecainida e propafenona - em particular se a FA for de curta duração (Cardiologia, 2012).

Ablação da FA

A ablação da FA consiste na criação cirúrgica de cicatrizes lineares ao nível do miocárdio auricular, de modo a evitar a manutenção dos circuitos de reentrada através das aurículas. Trata-se de uma terapia bem estabelecida, no entanto pouco utilizada, graças à morbilidade concomitante dos doentes (Gray et al., 2004).

✓ **Gestão da doença**

Tal como na IC, o prognóstico e a tentativa de contrariar a progressão da doença depende de vários fatores, nos quais o empenho do próprio doente é fundamental para aumentar os benefícios claros e comprovados no tratamento da doença (Tabela II4) (Sharis et al., 2003).

Tabela II4 - Abordagem multifatorial no tratamento da FA.
Adaptado de (Gray et al., 2004)

Fatores gerais e de estilo de vida	
Oxigénio	Atividade física
Vacinação	Tabagismo
Nutrição	Álcool

Tratamento de qualquer causa subjacente ou fator precipitante	
Hipertensão	Embolismo pulmonar
Insuficiência Cardíaca	Sepsis
Regurgitação mitral	Enfarte agudo do miocárdio
Pneumonia	

Terapêutica farmacológica	
Antiarrítmicos	Anticoagulantes e
ARA	Antiplaquetários
IECAs	Estatinas

Outros
Cardioversão elétrica
Cardioversão farmacológica
Ablação da fibrilhação auricular

I.3. Digitálicos

I.3.1. Perspetiva histórica

A digoxina pertence ao grupo dos glicósidos cardíacos, nomeadamente aos digitálicos, cujo uso não científico, através de plantas medicinais, remonta ao antigo Egipto, sendo actualmente o digitálico mais usado na prática clínica (González et al., 2003).

As folhas da planta *Digitalis sp.*, vulgarmente denominada dedaleira, foram usadas pelas primeiras civilizações no tratamento de edemas, da epilepsia, de lesões da pele e, ainda, como expetorante, laxante e ansiolítico, tendo havido um decréscimo do seu uso devido à sua elevada toxicidade durante a Idade Média (González et al., 2003).

Em 1785, o médico e botânico inglês William Withering descreveu no seu livro “*An account of the foxglove and its medical uses*” os efeitos clínicos, quer terapêuticos, quer tóxicos de preparações galénicas com extratos de dedaleira no tratamento da hidropisia, termo usado nessa altura para designar edemas, quase sempre provocados pelo mau funcionamento do coração devido a insuficiência cardíaca (Cunha, 2005; Guimarães et al., 2006).

Posteriormente, a sua ampla utilização levou a uma maior compreensão dos seus mecanismos de ação, tendo sido estabelecido o seu uso no tratamento de edemas pelo seu efeito inotrópico positivo e no tratamento de arritmias graças ao seu efeito cronotrópico negativo (Heckman e McKelvie, 2007).

Durante os séculos XIX e XX foi crescente o seu uso no tratamento das doenças cardiovasculares, tendo sido sintetizado o princípio ativo, em 1930, a partir da espécie *Digitalis lanata*, ao qual foi dado o nome de digoxina (González et al., 2003).

Apesar de dois séculos de uso, somente nas últimas décadas se obtiveram informações relativas à sua eficácia e segurança (Heckman et al., 2007).

Em 1998, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso da digoxina na IC (Currie et al., 2011). Em Portugal, o uso da digoxina foi autorizado em 1979 (Infarmed).

Atualmente, a digoxina desempenha um importante papel no tratamento da IC e da FA (González et al., 2003; Heckman et al., 2007).

I.3.2. Estrutura e propriedades físico-químicas

Das mais de vinte espécies conhecidas de dedaleiras só duas têm interesse na terapêutica, a inscrita nas Farmacopeias, a dedaleira-púrpura ou simplesmente dedaleira (*Digitalis purpurea* L.) e a dedaleira-lanosa ou dedaleira-grega (*D. lanata* Ehrh.) da flora da Hungria (Figura I8), hoje muito cultivada para a extração de heterósidos cardiotônicos (Cunha, 2005).

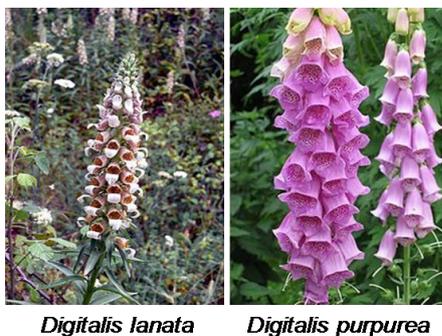


Figura I8 - *Digitalis lanata* e *Digitalis purpurea*.

Adaptado de (Química Nova Interativa, Sociedade Brasileira de Química)

A VIII F.P. indica que o fármaco é constituído pelas folhas secas de *Digitalis purpurea* L., devendo ter um teor, no mínimo, de 0,3% de heterósidos cardenólidos, expressos em digoxina, em relação ao fármaco seco a 100-105°C (Cunha, 2005).

Os glicosídeos cardiotônicos de utilização clínica – os cardenólidos – dos quais a digoxina é o protótipo, possuem um núcleo esteróide, um anel pentagonal lactónico – genina, que tem como núcleo fundamental o ciclopentano-per-hidro-fenantreno, e uma série de açúcares ligados ao carbono 3 do núcleo (Cunha, 2005; Guimarães et al., 2006). No hidroxilo existente em C₃ da genina liga-se a parte osídica, normalmente oligosídica (Figura I9).

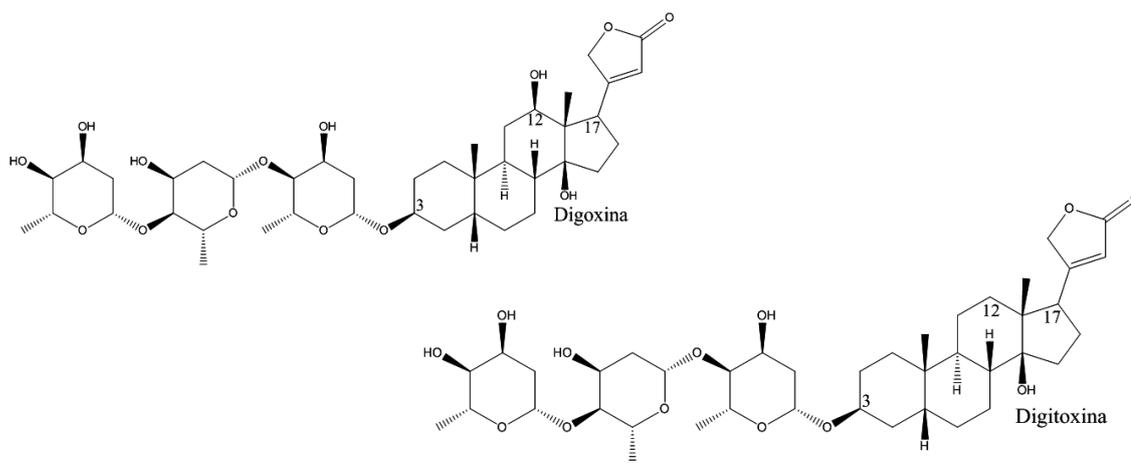


Figura I9 - Estrutura molecular da digoxina e da digitoxina.

Adaptado de (Química Nova Interativa, Sociedade Brasileira de Química)

A ação cardiotônica está ligada à genina. A parte osídica vai intervir no aumento de atividade, já que tornando mais polar a molécula, esta é melhor absorvida, distribuída no organismo e depois fixada no miocárdio. A integridade da lactona ligada em C₁₇ é necessária ou pelo menos favorável à atividade. A remoção do anel lactônico implica a perda da atividade farmacológica (Cunha, 2005; Guimarães et al., 2006).

De um modo geral, os heterósidos cardiotônicos, são mais solúveis em água do que nos solventes orgânicos; devido à sua polaridade, quanto maior o número de oses maior a solubilidade (Cunha, 2005).

A digoxina e a digitoxina possuem uma atividade biológica semelhante, diferindo na estrutura química e em termos farmacocinéticos. Assim, a digitoxina não apresenta um grupo hidroxilo na posição C₁₂, o que a torna menos polar; apresenta uma maior semi-vida plasmática, sofre excreção fundamentalmente hepática, enquanto a digoxina é excretada fundamentalmente por via renal (Cunha, 2005).

I.3.3. Farmacodinâmica

I.3.3.1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos digitálicos resulta de múltiplas ações diretas e indiretas no sistema cardiovascular com conseqüências terapêuticas - inotrópicas e antiarrítmicas - e toxicológicas - arritmogenicidade no sistema nervoso central, vegetativo, tubo digestivo e rim (Guimarães et al., 2006).

O mecanismo de ação dos heterósidos cardiotônicos foi proposto por Clausen. Admite que estes se ligam especificamente e com elevada afinidade a recetores da membrana da célula do miocárdio na subunidade α da bomba de Na⁺/K⁺-ATPase inibindo-a especificamente e alterando assim a atividade de troca Na⁺ e K⁺, tendo como resultado um aumento do influxo de Ca²⁺, aumentando a sua disponibilidade no momento da excitação-contração (Kjeldsen, Norgaard e Gheorghide, 2002; Cunha, 2005).

A digoxina melhora a contratilidade cardíaca através da inibição da bomba de Na⁺/K⁺-ATPase ligada à membrana, que se encontra envolvida no restabelecimento do potencial de repouso de membrana da maior parte das células excitáveis. A energia para bombear ativamente os três iões de Na⁺ para fora das células e os dois iões de K⁺ para o interior das células contra os gradientes de concentração, resulta da hidrólise de ATP.

A inibição da bomba resulta num aumento da concentração citoplasmática de Na^+ . O aumento da concentração de Na^+ conduz a um aumento marcante na concentração de Ca^{2+} como resultado da inibição de um outro mecanismo de troca iónica ligado à membrana (troca de Na^+ de Ca^{2+}). A direcção do transporte de Na^+ e Ca^{2+} depende do potencial de membrana e da concentração de iões através da membrana. Este é um sistema *antiporter* ATP-dependente, que normalmente provoca uma expulsão de Ca^{2+} das células. A concentração intracelular elevada de Na^+ reduz a função de troca havendo deste modo menos saída de Ca^{2+} intracelular (Figura I10). A concentração intracelular elevada de Ca^{2+} é ativamente bombeada para o retículo sarcoplasmático, que fica disponível para ser libertado durante a despolarização celular subsequente, o que potencia desta forma a combinação excitação/contração (Kjeldsen et al., 2002).

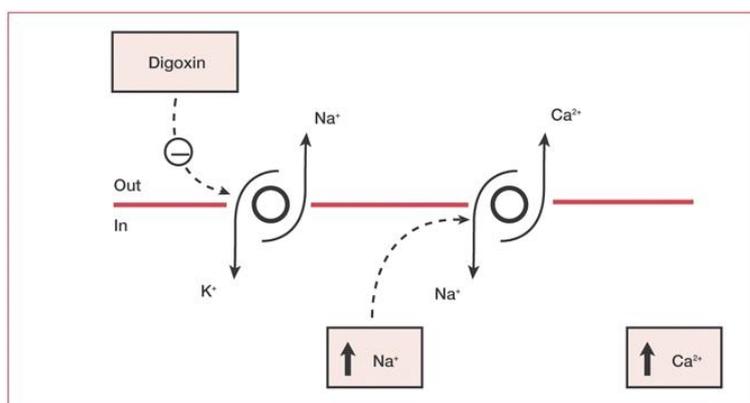


Figura I10 - Inibição da bomba de Na^+/K^+ -ATPase e das conseqüentes alterações eletrolíticas.

Assim a digoxina vai acionar o coração através de diversos mecanismos:

- inotropismo positivo - aumento da força de contração - relacionado com o aumento de disponibilidade de Ca^{2+} para produzir uma contração mais forte;
- dromotropismo negativo - diminuição da condução através do NAV - e prolongamento do período refratário;
- cronotropismo negativo - diminuição da frequência cardíaca - relacionado com a automaticidade, ou seja, a habilidade do coração para iniciar impulsos com estímulos externos (Currie et al., 2011).

Na **insuficiência cardíaca**, a digoxina atua inibindo a bomba de Na^+/K^+ -ATPase nas células do miocárdio, provocando um aumento transitório de Na^+ intracelular, que por sua vez promove o influxo de Ca^{2+} através da bomba de troca de Ca^{2+} e Na^+ , levando a um aumento da contratilidade (Kjeldsen et al., 2002; Sharis et al., 2003).

Doutro modo, nas **arritmias supraventriculares**, a digoxina atua através da supressão direta da condução do nóculo auriculo-ventricular de modo a aumentar o período refratário efetivo e a diminuir a velocidade de condução, aumenta o tónus vagal, e diminui a taxa ventricular (Kjeldsen et al., 2002; Sharis et al., 2003).

I.3.3.2. Indicações terapêuticas e posologia

A digoxina tem indicação clínica aprovada no tratamento da IC crónica, nos casos em que a insuficiência sistólica seja dominante. O seu benefício terapêutico é maior nos doentes com dilatação ventricular. Está indicada também no tratamento de algumas arritmias supraventriculares, particularmente no *flutter* e na FA crónicas (Infarmed).

Na IC sistólica, sobretudo em corações dilatados, os digitálicos tendem a aumentar a força de contração ventricular – efeito inotrópico positivo - aumentam o débito cardíaco, reduzem o volume diastólico e a frequência cardíaca. O aumento do débito cardíaco permite, por um lado aumentar a perfusão renal e a diurese, uma vez que diminui a absorção de Na^+ pelo rim com conseqüente efeito natriurético que inibe a secreção de renina e, por outro, reduzir os estímulos que ativam o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina, de que resulta um efeito vasodilatador periférico (González et al., 2003; Guimarães et al., 2006).

Em situações de fibrilhação e de *flutter* auriculares com resposta ventricular rápida, os digitálicos aumentam o período refratário no NAV, diminuem a velocidade de condução auriculo-ventricular e diminuem a travessia para o ventrículo de um grande número de impulsos que, provenientes da aurícula, passam pelo NAV. Deste modo, reduzem a frequência ventricular, o consumo miocárdico de oxigénio e facilitam o enchimento diastólico ventricular (González et al., 2003; Guimarães et al., 2006).

A dose de digoxina tem de ser ajustada individualmente a cada doente de acordo com a idade, o peso corporal ideal e a função renal, daí que as doses apresentadas de seguida constituam somente um guia inicial (Tabela II5) (de Denus e Spinler, 2003).

Tabela II5 - Posologia e modo de administração da digoxina nas diferentes indicações terapêuticas.

Adaptado de (Infarmed)

Indicação Terapêutica	Dose de carga	Dose de manutenção
Fibrilhação auricular em doentes com Insuficiência cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> Via Intravenosa: 0,25 mg a cada 2 horas até um máximo de 1,5 mg dentro das 24 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Via Oral: 0,5 mg/dia, durante 2 dias 0,125 – 0,375 mg/dia, dias seguintes
Insuficiência cardíaca	Não recomendada	<ul style="list-style-type: none"> 0,125 – 0,25 mg/dia 0,5 mg/dia (raramente) 0,125 mg/dia Se doente com idade > 70 anos e/ou insuficiente renal e/ou reduzida massa muscular¹
Arritmias supraventriculares	Digitalização rápida: <ul style="list-style-type: none"> Via Oral: 0,75 – 1,5 mg Dose total digitalização (DTD)² Via Intravenosa: 0,5 – 1 mg Dose total digitalização (DTD)³ 	<ul style="list-style-type: none"> Via Oral: 0,125 – 0,5 mg/dia Via Intravenosa: 0,1 – 0,4 mg/dia

¹ Na prática, a maior parte dos doentes com insuficiência cardíaca serão mantidos com doses diárias de digoxina de 0,125 mg a 0,25 mg. Os doentes que demonstrarem sensibilidade aumentada aos efeitos adversos da digoxina poderá ser suficiente uma dose diária igual ou inferior a 0,0625 mg. Inversamente, alguns doentes poderão necessitar de uma dose mais elevada.

² Numa dose única ou quando a urgência é menor, ou o risco de toxicidade é maior (idosos), em doses fraccionadas, com intervalos de 6 horas, administrando-se, aproximadamente, metade da dose total na primeira toma, reavaliando antes de administrar cada dose adicional.

³ Deve administrar-se metade da dose total na primeira toma e as seguintes fracções em intervalos de 4 – 8 horas, reavaliando antes de administrar cada dose adicional. Nota: A digitalização parentérica está reservada aos doentes que não receberam glicosídeos cardíacos nas duas semanas anteriores.

A via intramuscular não foi considerada uma vez que, para além da sua absorção ser errática, a administração do fármaco por esta via é dolorosa e está associada a necrose muscular. A digitalização consiste na administração de um digitálico, escalando a sua dose, para que se atinjam as concentrações séricas alvo, de modo a produzir os efeitos terapêuticos desejados (Infarmed).

I.3.4. Farmacocinética

Os cardiotônicos contêm grupos lipofílicos (núcleo esteroide), hidrofílicos (anel lactônico), hidroxilos e açúcares, cujo balanço determina as características farmacocinéticas (Guimarães et al., 2006). Caracterizam-se por terem como principal reservatório o tecido muscular, pelo diferente grau de hidroxilação das suas geninas, diferente número de oses da cadeia osídica, o que determina diferentes coeficientes de partilha (Neal, 2000).

A fase biofarmacêutica contempla a libertação e a dissolução do princípio ativo, neste caso só aplicável a formas farmacêuticas sólidas. Segue-se a fase farmacocinética, propriamente dita, que corresponde ao percurso *in vivo* do princípio ativo, que compreende os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (LeBlanc, Aiache, Besner, Buri e Lesne, 1997). Que para aplicar no contexto da prática clínica, se baseia na hipótese fundamental de que existe uma relação entre os efeitos farmacológicos do fármaco e a sua concentração no sangue ou no plasma (Souza, 2013).

I.3.4.1. Absorção

A absorção está relacionada com a taxa e a extensão da saída do fármaco do local de administração até à circulação sistémica, passando por barreiras biológicas constituídas por células delimitadas por membranas plasmáticas. O parâmetro farmacocinético que traduz a percentagem da dose do fármaco que alcança o local de ação é a biodisponibilidade (Souza, 2013).

A biodisponibilidade representa a quantidade relativa de princípio ativo, absorvido a partir de uma forma farmacêutica, que atinge a circulação sistémica e a velocidade a que se reproduz este fenómeno (LeBlanc et al., 1997).

Segundo a OMS, a biodisponibilidade é a quantidade de princípio ativo libertado, dissolvido, transformado e suscetível de ser absorvido pelo organismo - potencialidade de absorção, enquanto que a FDA considera que é a quantidade de princípio ativo disponível para o local de atividade (LeBlanc et al., 1997). No caso da digoxina, quando administrada por via oral, a absorção é rápida e passiva no trato gastrointestinal, começando no estômago e ficando concluída na parte superior do intestino delgado (Guimarães et al., 2006). Os alimentos atrasam a absorção da digoxina, embora a taxa de absorção permaneça geralmente inalterada, exceção para refeições ricas em fibra em que a absorção pode ser reduzida. Uma

vez administrada por via oral, os efeitos iniciais produzem-se ao fim de 0,5 a 2 horas, atingindo o máximo entre as 2 e 6 horas (Infarmed; Souza, 2013).

A biodisponibilidade varia de acordo com a forma farmacêutica, sendo superior a 90% para as cápsulas, 75 a 85% para o elixir e 80% para os comprimidos. A absorção oral da digoxina pode variar entre 40 e 80%, sendo a sua biodisponibilidade afetada pela atividade da flora bacteriana intestinal (Hanratty et al., 2000).

A digoxina é um composto lipossolúvel passando, por isso, a barreira hemato-encefálica e a placenta, atingindo concentrações similares no sangue materno e no sangue do cordão umbilical (González et al., 2003).

A administração por via intravenosa é uma solução, quando a via oral não está disponível, ou em situações de urgência. Assume-se uma biodisponibilidade de 100% para a via intravenosa, com o aparecimento do efeito farmacológico dentro de 5 a 30 minutos, após uma dose de carga, que atinge o efeito máximo em 1 a 5 horas (Winter, 2010). Não se aconselha a via intramuscular por ser dolorosa e produzir uma absorção errática (González et al., 2003; Guimarães et al., 2006). Na medida em que a janela terapêutica da digoxina é estreita, pequenas variações na sua biodisponibilidade podem originar desde ineficácia terapêutica até toxicidade inaceitável (Guimarães et al., 2006).

1.3.4.2. Distribuição

A distribuição consiste no movimento do fármaco do sangue para os fluidos intersticial e intracelular, circulando ligado a proteínas plasmáticas e influenciado por fatores fisiológicos e propriedades físico-químicas dos fármacos (Souza, 2013).

Inicialmente, a digoxina distribui-se do compartimento central para o compartimento periférico, processo que demora geralmente 6 a 8 horas, verificando-se posteriormente uma diminuição gradual da concentração sérica de digoxina, dependente da sua eliminação orgânica (Infarmed).

No estudo dos processos de disposição dos fármacos, o parâmetro farmacocinético preponderante é o volume de distribuição (V_d), que abrange a razão entre a quantidade do fármaco no organismo e a concentração do fármaco no sangue ou plasma (Souza, 2013).

A digoxina apresenta um volume aparente de distribuição elevado, que varia entre 4 e 7L/Kg, considerando alguns autores um volume médio de 7,3 L/Kg. Sendo este valor de 510 Litros em voluntários saudáveis, quando atingido o estado de equilíbrio. Este volume diminui com a idade e provavelmente com o declínio da função renal, origina concentrações séricas de digoxina elevadas, o que potencia a toxicidade (Hanratty et al., 2000; Souza, 2013).

O elevado volume de distribuição indica que o fármaco apresenta uma extensa ligação aos tecidos (Hanratty et al., 2000). Uma vez absorvidos, os digitálicos distribuem-se por diversos tecidos, incluindo o sistema nervoso central (SNC). As concentrações mais elevadas de digoxina verificam-se no coração (em média cerca de 30 vezes maiores que na circulação sistémica), no fígado e no rim. Apesar de a concentração de digoxina no músculo esquelético ser muito inferior, este compartimento deve ser tido em conta, uma vez que representa 40% do peso corporal total. As concentrações de digoxina no coração, no rim e no fígado são 10 a 50 vezes superiores às plasmáticas (Hanratty et al., 2000).

A digoxina apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas inferior a 40% (Guimarães et al., 2006). A sua semivida plasmática é de 36 a 48 horas em doentes com uma função renal normal, portanto nestes doentes o estado de equilíbrio atinge-se ao fim de 5-7 dias de uma alteração posológica, ou seja, após 4 a 5 semividas (González et al., 2003).

1.3.4.3. Metabolização e excreção

Para a depuração de fármacos contribuem em grande parte o metabolismo e a excreção. A metabolização consiste em reações químicas que o fármaco sofre, tornando-o geralmente mais polar, isto é, mais solúvel em água, sendo as reações de oxidação as mais relevantes do ponto vista clínico uma vez que estão associadas a várias interações medicamentosas. O principal órgão envolvido na biotransformação é o fígado, tendo um papel menos importante outros órgãos como o trato gastrointestinal, os rins e os pulmões (Souza, 2013).

A sua metabolização caracteriza-se sobretudo pela perda de moléculas de açúcar por hidrólise, originando as geninas, perdas de açúcar às quais se segue uma reação de oxidação dependente do pH. As geninas podem ainda sofrer hidroxilações, e reduções (perda da lactona). As hidroxilações originam a dihidrodigoxina - principal metabolito da digoxina e a dihidrodigoxigenina. Estes dihidroderivados parecem ser os principais metabolitos a acumular-se no organismo (Cunha, 2005).

A maioria dos doentes metabolizam menos de 20% de digoxina e os metabolitos ativos têm uma importância relativa, no entanto uma minoria de doentes, cerca de 10% metabolizam até 55% (Aronson e Hardman, 1992).

A via principal de eliminação da digoxina é a excreção renal do fármaco inalterado. Aproximadamente, 60 a 80% da digoxina disponível é excretada por filtração glomerular passiva e por secreção tubular ativa. O restante é maioritariamente eliminado por metabolismo hepático e uma pequena percentagem, mas importante é eliminada por secreção intestinal. Vários estudos sugerem que a glicoproteína-P desempenha um importante papel na excreção e secreção da digoxina. A glicoproteína-P é uma proteína de efluxo presente na membrana apical dos enterócitos e dos túbulos renais proximais e, sendo a digoxina um substrato da glicoproteína-P e eliminada por via renal, esta glicoproteína pode limitar não só a sua absorção, mas também a sua eliminação (Hanratty et al., 2000).

Uma vez que a excreção da digoxina ocorre fundamentalmente por via renal, nos doentes com insuficiência renal, poderá ser necessário ajustar a dose e/ou o intervalo das tomas aos valores da depuração da creatinina (González et al., 2003; Guimarães et al., 2006). O aumento dos níveis plasmáticos de digoxina também pode dever-se à redução da sua eliminação renal induzida por fármacos ou pela remoção da digoxina fixada aos tecidos. A própria insuficiência cardíaca, para além da insuficiência renal, pode prolongar a eliminação da digoxina. Em doentes com insuficiência renal, a eliminação de meia-vida da digoxina pode estender-se até 4 a 6 dias. A digoxina não é eficazmente removida por diálise peritoneal ou hemodiálise, devido ao seu grande volume de distribuição (Hanratty et al., 2000; Winter, 2010).

Na elaboração de um regime farmacoterapêutico racional quando consideramos uma terapêutica crónica o parâmetro farmacocinético mais importante é a depuração - *clearance* (CL), que se define como a capacidade do organismo depurar um fármaco, traduzindo o volume de plasma que é livre de fármaco por unidade de tempo. A clearance aparente tem em consideração a biodisponibilidade do fármaco. Estima-se que a clearance da digoxina seja de aproximadamente 2,5 mL/min/Kg, a intervalos de 24 horas é depurada 1/3 da digoxina presente no organismo, já que a sua $t_{1/2}$ é de aproximadamente 30 a 40 horas (Souza, 2013).

Na Tabela II6 é possível ver alguns dos parâmetros cinéticos que caracterizam este fármaco.

Tabela II6 - Alguns dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da digoxina.
(Guimarães et al., 2006; Winter, 2010)

Margem terapêutica (ng/mL): Insuficiência cardíaca Fibrilhação auricular	0,5 – 0,9 0,5 – 2
Biodisponibilidade (F): Comprimidos Cápsulas gelatinosas Elixir	0,7 1 0,8
Volume de distribuição (V_d -L) Função renal normal Insuficiência renal	510 (386 – 1026) 330 (189 – 481)
Clearance (CL - mL/min/Kg)	2,5
Semi-vida plasmática ($t_{1/2}$ - dias) Função renal normal Insuficiência renal	1,6 (36 - 48 horas) 2,2 – 4,9
Metabolismo	16 % hepático, não dependente do citocromo P ₄₅₀
Excreção	Renal
Fração livre no plasma (fu)	0,9
Lipossolubilidade	Média
Absorção oral	75%
Ligação às proteínas plasmáticas	20 – 40%
Biotransformação	< 20%

1.3.5. Efeitos adversos

O uso generalizado de glicosídeos cardíacos e a estreita margem entre doses terapêuticas eficazes e tóxicas contribuem para a elevada incidência de toxicidade e relativamente alta taxa de mortalidade associada. A segurança no uso da digoxina na terapêutica tem melhorado muito ao longo das últimas três décadas, sugerindo a literatura que as mulheres estão em maior risco de intoxicação digitalica (Aarnoudse, Dieleman e Stricker, 2007).

No entanto, os efeitos adversos associados ao uso deste fármaco são frequentes e vão desde sinais e sintomas semelhantes aos da própria patologia até à morte do doente. Estes factos são sustentados por estudos como o de Budnitz et al. (2006) que mostram que aproximadamente um terço, das 4 492 reacções adversas registadas pelo NEISS-CADES (National Electronic Injury Surveillance-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance) entre 2004 e 2005, e ocorridas em indivíduos com mais de 65 anos de idade, se deviam a um dos

três fármacos: digoxina, varfarina e insulina. Estes efeitos devem-se à ocorrência de interações entre fármacos e a intoxicações (Eade, Cooper e Mitchell, 2013).

1.3.5.1. Interações farmacológicas

Por interação farmacológica entende-se a possibilidade de um fármaco poder alterar a intensidade das ações farmacológicas de outro administrado concomitantemente (Guimarães et al., 2006). Destas interações podem resultar efeitos indesejáveis, como a potenciação ou anulação de atividade de um ou de ambos os fármacos, ou mesmo efeitos contrários aos pretendidos. Os mecanismos subjacentes às interações medicamentosas são fundamentalmente de caráter farmacodinâmico e farmacocinético. Nas interações do tipo farmacodinâmico um fármaco afeta a ação de outro sem que no entanto ocorra alteração da concentração no local de ação. As interações farmacocinéticas são as que comportam alterações cinéticas, ou seja, o processo de absorção, de distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) de um fármaco é modificado por outro, resultando alterações das concentrações plasmáticas, logo da quantidade de fármaco disponível no local de ação (Guimarães et al., 2006).

A pequena margem de segurança dos digitálicos e o elevado número de substâncias que podem alterar as concentrações plasmáticas destes fármacos, quando administradas concomitantemente, merecem particular atenção (Tabela II 7).

A digoxina é um substrato da glicoproteína-P, que medeia o efluxo dependente de ATP no intestino delgado, fígado, rins e barreira hemato-encefálica. Os fármacos que inibem esta glicoproteína podem aumentar a biodisponibilidade da digoxina ou diminuir a sua clearance, favorecendo a intoxicação digitálica (Weiss, Sermsappasuk e Siegmund, 2012).

Tabela II7 - Interações de vários medicamentos com digoxina a nível do ADME.

Adaptado de (Hanratty et al., 2000; González et al., 2003; Jelinek et al., 2011)

Absorção		
A – Alterações da motilidade gastrointestinal		
Metoclopramida		↓ níveis séricos
B – Modificadores da dissolução		
Anti-ácidos		↓ níveis séricos
C – Adsorção física		
Colestiramina		↓ absorção 15-30%
D – Alterações das propriedades da parede intestinal		
Neomicina		↓ absorção 40%
Sulfassalazina		↓ absorção 20%
p-aminosalicílico		↓ absorção
Citostáticos		↓ absorção 50%
E – Modificadores da flora bacteriana		
Eritromicina		↑ níveis séricos 50%
Tetraciclina		↑ absorção
Ligação às proteínas		
Heparina		↑ níveis séricos
Eliminação		
A – Indutores enzimáticos		
Rifampicina na IR		↓ níveis séricos
B – Antiarrítmicos e antagonistas do cálcio		
Quinidina		↑ níveis séricos 25-300%
Verapamilo		↑ níveis séricos 70%
Amiodarona		↑ níveis séricos 80%
Nifedipina		↑ níveis séricos 45%
Diltiazem		↑ níveis séricos 25%
Disopiramida		↑ níveis séricos 15%
Propafenona		↑ níveis séricos 30%
C – Diuréticos		
Espironolactona		↑ níveis séricos 30%
Triantereno e Amilorido		↑ níveis séricos

1.3.5.2. Intoxicação digitalica

As situações de estenose hipertrófica sub-aórtica, certas formas do síndrome de Wolff-Parkinson-White e a insuficiência cardíaca diastólica pura constituem contra-indicações absolutas para o uso de digitálicos (González et al., 2003; Guimarães et al., 2006).

São contra-indicações relativas, a insuficiência cardíaca aguda do pós-enfarte, a doença do nó sinusal, o mixedema, a pericardite constrictiva e a terapêutica com fármacos que deprimam a condução auriculo-ventricular (González et al., 2003; Guimarães et al., 2006).

As reações adversas com digoxina são geralmente dose-dependente, sendo que a maioria dos casos de intoxicação ocorrem após administração de doses múltiplas e são causadas por efeitos cumulativos do fármaco (Perdigão, 2013).

A intoxicação por glicosídeos cardíacos manifesta-se através de uma grande variedade de sinais e sintomas que são difíceis de diferenciar dos sinais e sintomas característicos da doença cardíaca. Uma vez que estas manifestações são pouco específicas o seu diagnóstico encontra-se dificultado (González et al., 2003). Estas manifestações afetam sobretudo o coração, o tubo digestivo, a visão e o sistema nervoso. Resultam do exagero das ações elétricas e das ações sobre o sistema nervoso vegetativo por parte dos digitálicos (Guimarães et al., 2006).

O diagnóstico é sobretudo clínico, no entanto a determinação das concentrações plasmáticas da digoxina auxilia o diagnóstico, sobretudo se forem superiores a 3 ng/mL. De notar, que o simples achado de concentrações elevadas de digoxina, na ausência de sinais ou sintomas de intoxicação digitálica, não permite afirmar, por si só, o estado de intoxicação digitálica (Infarmed; González et al., 2003).

Em casos de intoxicação aguda, há um aumento exagerado da força sistólica que pode originar a paragem do coração em sístole devido a uma ação directa sobre o centro regulador do tecido condutor. Inicia-se com diarreia intensa, suor, fibrilhação ventricular com diminuição marcada dos batimentos cardíacos e, depois, síncope e morte (Neal, 2000; Perdigão, 2013).

Já as intoxicações leves manifestam-se através de vómitos, náuseas, bradicardia, transtornos neuropsíquicos, fadiga, cefaleias, sonolência, confusão e vertigem (Neal, 2000). Geralmente, estes sintomas manifestam-se precocemente no decurso de uma sobredosagem. Sendo as manifestações digestivas as mais frequentes devido ao facto da digoxina afetar todos os tecidos excitáveis. Estes efeitos devem-se parcialmente a ações no músculo liso do intestino e são parcialmente consequência da estimulação central vagal e da estimulação da zona quimiorreceptora. As afeções oculares incluem os escotomas, a diplopia e a discromatopsia com predomínio das tonalidades esverdeadas e amarelas. Devido aos efeitos centrais, embora menos comuns e de aparecimento mais tardio (6 a 10 dias após o início da terapêutica), podem ocorrer confusão mental, alucinações, desorientação, tonturas, astenia, sonolência e nevralgias na área do trigémio. Os sintomas visuais e neurológicos podem persistir mesmo após a resolução de outros sinais de toxicidade, bem como na toxicidade

crónica, os sintomas extra-cardíacos, como fraqueza e mal-estar (Neal, 2000; González et al., 2003; Guimarães et al., 2006; Perdigão, 2013).

As manifestações cardíacas constituem o sinal mais sério de toxicidade, quer aguda, quer crónica, atingindo o seu máximo, geralmente, 3 a 6 horas após a sobredosagem podendo persistir por mais 24 horas. A toxicidade cardíaca pode resultar em qualquer tipo de arritmia ou distúrbio de condução, podendo o mesmo indivíduo manifestar múltiplos distúrbios no ritmo. Estas manifestações incluem: taquicardia auricular paroxística com bloqueio auriculoventricular variável, ritmo juncional acelerado, fibrilhação auricular lenta, contracções ventriculares prematuras, bigeminismo, trigeminismo, bradicardia sinusal e outras bradiarritmias, bloqueio cardíaco de primeiro, segundo e terceiro grau, dissociação auriculo-ventricular, que ocorrem com frequência num quadro de intoxicação e, mais raramente, taquicardia e fibrilhação ventriculares (Guimarães et al., 2006; Perdigão, 2013).

Quando a digoxina é administrada na presença de alterações eletrolíticas, nomeadamente, hipocaliémia e/ou hipomagnesemia e/ou hipercalcémia favorece-se a probabilidade de intoxicação. Constitui um aditivo de toxicidade a doença cardíaca grave, bloqueios auriculo-ventriculares prévios, administração de amins simpaticomiméticas e de cálcio, idade avançada, reduzida massa muscular, insuficiência renal, hipóxia, hipotiroidismo e a doença pulmonar. A interação resultante da administração concomitante de digoxina e verapamilo, quinidina, rifampicina ou ciclosporina é também um fator que predispõe para a intoxicação, como se vê na Tabela II7 (González et al., 2003; Guimarães et al., 2006; Perdigão, 2013).

✓ Tratamento da intoxicação

A intoxicação digitalica é uma situação de risco, tanto maior quanto mais comprometido estiver o equilíbrio hidroeletrólítico. Importa pois, corrigir a desidratação e a hipocaliémia que eventualmente ocorram. Dependendo da gravidade e das manifestações de intoxicação, o tratamento pode implicar suspensão do fármaco, suplementos de potássio, fármacos antiarrítmicos ou em intoxicações muito severas, anticorpos de fragmentos Fab que se ligam à digoxina (Neal, 2000).

Em casos de auto-envenenamento ou de ingestão acidental recente, recorre-se à lavagem gástrica de modo a reduzir a quantidade de fármaco disponível para absorção. Aos doentes que tenham ingerido doses elevadas de digitalicos, devem ser administradas doses elevadas de carvão ativado, na tentativa de impedir a absorção por ligação à digoxina no intestino

durante a circulação entero-hepática (González et al., 2003; El-Salawy, Lowenthal, Ippagunta e Bhinder, 2005).

Na presença de hipocaliémia, embora não remova a fixação tecidual dos digitálicos, justifica-se a administração de potássio oral ou intravenoso, dependendo da urgência da situação. Mas nos casos em que foi ingerida uma quantidade muito elevada de digoxina, pode ocorrer hipercaliemia, não devendo neste caso ser administrado cálcio intravenoso para reverter esta situação (González et al., 2003; Raja Rao, Panduranga, Sulaiman e Al-Jufaili, 2013).

A atropina pode ser administrada em caso de bradicardia, bloqueio auriculoventricular de 2º e 3º graus. Pode recorrer-se também à utilização de *pacemakers*, quando a resposta à atropina é insuficiente. Nas arritmias ventriculares é frequentemente utilizada a lidocaína, uma vez que não afeta a condução auriculoventricular. A fenitoína constitui uma opção alternativa, com a vantagem de poder, eventualmente, reverter o bloqueio auriculoventricular (González et al., 2003).

Nos casos de toxicidade com potencial risco de vida, a hemodiálise e a diálise peritoneal não são particularmente eficazes na remoção da digoxina do organismo, devido ao seu elevado volume de distribuição. A outra alternativa é a administração intravenosa de fragmentos de anticorpos (Fab) específicos (ovinos) da digoxina (Digibind®), que se ligam e neutralizam a digoxina, 1 ampola (38 a 40 mg) neutraliza 0,5 mg de digoxina, diminuindo os efeitos adversos decorridos 30 minutos após a sua administração (González et al., 2003).

Em casos de overdose aguda com risco de vida e em que se desconhece, quer a concentração sérica de digoxina, quer o número de comprimidos ingeridos, a dose habitualmente administrada de Digibind® são 20 ampolas (Hussain, Swindle e Hauptman, 2006).

Em situações menos emergentes, podem ser administradas inicialmente 10 ampolas, monitorizando a resposta do doente e se necessário administrar mais 10 ampolas. No caso de toxicidade crónica, são necessárias habitualmente 6 ampolas, sendo o cálculo feito através da equação seguinte: N° ampolas Digibind® = digoxinémia (ng/mL) x peso corporal (Kg), diluídas em 100 mL de NaCl 0,9% e administradas em 15 a 30 minutos (Hussain et al., 2006).

Nos casos em que se conhece o número de comprimidos ingeridos, o número de ampolas necessário para neutralizar a digoxina pode ser calculado através da equação seguinte: N° ampolas Digibind® = [F x (n° comprimidos x dose)] / 0,5, onde F é a biodisponibilidade (Guimarães et al., 2006; Perdigão, 2013).

I.4. Farmacocinética clínica e monitorização terapêutica

I.4.1. Monitorização de fármacos na prática clínica e o papel do farmacêutico

Durante vários séculos, os médicos e os farmacêuticos prescreveram e cederam medicamentos, apoiando-se no princípio da equivalência, que pretende que a dose de princípio ativo recebida pelo organismo, ou seja, que é absorvida ou utilizada, seja aquela que é indicada no rótulo da forma farmacêutica. No entanto, os acidentes tóxicos mostraram que a libertação do princípio ativo a partir de um medicamento e a absorção consecutiva deste último podiam variar consideravelmente, ao mesmo tempo, no mesmo indivíduo, no mesmo dia e numa grande população. Daí, a introdução do princípio de bioequivalência, baseado na igualdade de um parâmetro farmacêutico da galénica, a biodisponibilidade ou disponibilidade fisiológica (LeBlanc et al., 1997).

O estabelecimento de um regime posológico tem como objetivo primordial uma farmacoterapia eficaz, isenta de toxicidade causada por uma sobredosagem, ou por uma interação farmacocinética ou farmacodinâmica. Para muitos medicamentos, existe uma janela terapêutica, na qual a região das concentrações eficazes se situa entre a concentração mínima eficaz e a concentração máxima tolerada. Estes limites são resultado da experiência clínica adquirida no decurso de vários anos de utilização. Assim, quanto menor for o desvio entre as concentrações, mais estreito é o índice terapêutico (Winter, 2010).

O estado de saúde desempenha um papel determinante e a medicação concomitante, a função renal e/ou hepática têm um efeito direto sobre a eliminação, a distribuição e a biotransformação (Jelinek et al., 2011).

A individualização terapêutica consiste em avaliar os parâmetros cinéticos particulares de um indivíduo, a fim de ajustar a dose e o intervalo dentro dos valores demográficos da janela terapêutica. Assim, a dose será verdadeiramente individualizada e poderá ser reajustada em função da resposta farmacológica do doente, ou seja, da eficácia e da toxicidade. Na ausência de dados individuais, o ajuste posológico pode, em primeiro lugar, ser corrigido em função da clearance da creatinina do doente, tendo em conta a fração do medicamento eliminado inalterado na urina (LeBlanc et al., 1997).

O ajuste posológico consiste em calcular a dose e um intervalo de administração para um doente, tendo em conta as suas características biológicas e os parâmetros farmacocinéticos, obtidos a partir dos dados demográficos ou calculados a partir das concentrações plasmáticas do medicamento no doente (LeBlanc et al., 1997).

A doença renal está, muitas vezes, associada a uma alteração da clearance renal dos medicamentos. Isto porque, a excreção renal dos medicamentos depende de dois mecanismos de eliminação: a filtração glomerular e a secreção tubular. Logo, a sua clearance é função da via de eliminação, mas também da gravidade da afeção renal e das propriedades farmacocinéticas e físico-químicas do medicamento. Em alguns casos raros, como a digoxina, uma diminuição da clearance renal será parcialmente compensada por um aumento da clearance hepática (LeBlanc et al., 1997; Shlipak, Smith, Rathore, Massie e Krumholz, 2004).

O parâmetro farmacocinético que mais justifica um ajuste posológico, em presença de insuficiência renal, é a percentagem eliminada sob forma inalterada, ou sob forma de metabolitos ativos ou tóxicos, na urina. Se a posologia não for ajustada, o medicamento e/ou os seus metabolitos ativos podem acumular-se e aumentar a incidência dos efeitos indesejáveis (Bauer, 2008; Winter, 2010).

O ajuste posológico pode fazer-se de três formas, diminuindo a dose, prolongando o intervalo posológico ou ambos. O ajuste deve ter em conta o grau de afeção renal determinado pela clearance da creatinina (CL_{Cr}). A equação de Cockcroft e Gault é a mais utilizada na prática diária e constitui o método que possui a melhor correlação com medidas mais exatas de determinação da filtração glomerular, tais como a clearance da inulina (Vazquez-Hernandez, Bouzas e Tutor, 2009).

Com o número de pessoas idosas a aumentar e uma vez que a função renal se encontra com frequência diminuída nesta faixa etária, é necessário individualizar a farmacoterapia de forma racional (LeBlanc et al., 1997).

A dose ideal de um fármaco pode ser conseguida pela determinação das concentrações séricas desse fármaco – monitorização farmacocinética. Esta estratégia requer que se cumpram os três requisitos seguintes:

- os efeitos terapêuticos e os efeitos tóxicos relacionados com a dose, sejam dependentes das interações dos fármacos com recetores específicos das células-alvo;
- os efeitos terapêuticos/tóxicos sejam diretamente proporcionais à concentração de fármaco no local de ação, que é representada pela sua concentração livre ou não ligada no local de ação;
- a concentração livre de fármaco no local de ação seja diretamente proporcional à concentração livre de fármaco no soro e, na maioria dos casos, à concentração total do fármaco (Llorente Fernandez et al., 2010).

As exceções a esta relação com a concentração total de fármaco acontecem para fármacos com uma extensa ligação às proteínas plasmáticas. E as alterações na percentagem de ligação são resultado de vários processos fisiológicos e patológicos (Bauer, 2008; Winter, 2010).

A monitorização sérica constitui uma parte importante e atual no uso racional de fármacos, estando recomendado para a digoxina desde 2009, nas guidelines do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), quando esta é usada no tratamento da IC e FA e se verificam as condições seguintes.

Na prática clínica diária, não é exequível a determinação das concentrações séricas de todos os fármacos por rotina, daí que a monitorização e a farmacocinética clínica se apliquem nas seguintes situações:

- Fármacos com estreita margem terapêutica;
- Fármacos com elevada variabilidade inter e intraindividual;
- Fármacos não produzem o efeito terapêutico esperado ou originam toxicidade quando usados de modo empírico;
- Doenças concomitantes alteram a utilização do fármaco (p.ex. insuficiência renal, hepática ou cardíaca);
- Suspeita de não adesão;
- Suspeita de interações farmacológicas;
- Biodisponibilidade suspeita do fármaco;
- O efeito terapêutico ou tóxico não é facilmente determinado por observação clínica;
- Alteração do estado clínico do doente (Llorente Fernandez et al., 2010).

Vários fatores influenciam o nível sérico obtido de cada fármaco depois de determinado regime posológico são eles, a idade do doente, variabilidade genética, estados patológicos, adesão, absorção, distribuição, metabolismo, excreção, tolerância, toxicidade e fármacos concomitantes, entre outros (de Denus et al., 2003).

O princípio fundamental da farmacocinética clínica consiste na relação que existe entre os efeitos farmacológicos de um fármaco e a sua concentração no sangue ou no plasma, que traduz na maioria dos fármacos a sua concentração nos tecidos alvo (Bauer, 2008; Winter, 2010).

1.4.2. Metodologia de monitorização farmacocinética da digoxina

O estabelecimento de regimes terapêuticos racionais de fármacos é baseado nos parâmetros farmacocinéticos: biodisponibilidade (F), volume de distribuição (V_d), clearance do fármaco (CL) e tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) (Bauer, 2008; Winter, 2010).

A monitorização terapêutica da digoxina justifica-se e impõe-se uma vez que é um fármaco com uma margem terapêutica estreita, não existe uma correlação entre as doses administradas e a resposta terapêutica obtida, sendo difícil avaliar clinicamente a eficácia terapêutica ou a toxicidade. Na prática clínica, é exequível uma vez que existe uma boa correlação entre os níveis plasmáticos e os níveis tecidulares e uma aceitável correlação entre as concentrações séricas e a eficácia terapêutica. Simultanemente uma técnica analítica rápida e específica. Não existem valores de concentração plasmática eficazes definidos. Várias análises *post-hoc* de doentes com IC no estudo do Grupo de Investigação Digitalis (DIG) sugerem que os níveis séricos ótimos de digoxina devem estar entre 0,5 ng/ml (0,64 nmol/l) e 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l), para uma determinada situação patológica. Mas, depois temos outros autores a apresentar outras margens para outras situações clínicas, ou as mesmas em estadios diferentes (Aronson et al., 1992; Sidwell, Barclay, Begg e Moore, 2003).

Assim, a concentração ótima eficaz requerida, sem risco de toxicidade, permanece por definir na era pós-DIG, contudo diversos autores consideram como intervalo terapêutico de referência 0,8 – 2,0 ng/mL. Considerando-se na maior parte dos casos, como nível subterapêutico, quando temos concentrações séricas de digoxina abaixo de 0,8 ng/mL e supraterapêutico acima de 2,0 ng/mL (Sadray et al., 2003; Sidwell et al., 2003).

A toxicidade da digoxina está frequentemente associada a concentrações séricas superiores a 2 ng/ml. No entanto, pode ocorrer toxicidade com concentrações séricas de digoxina inferiores, e também há casos onde a tolerância a níveis mais elevados também ocorre. Quando se decide se os sintomas de um doente são ou não devidos à digoxina, devem ser tidos em consideração factores importantes como o estado clínico do doente, assim como, os níveis séricos de potássio e a função da tiróide (Sidwell et al., 2003).

Diversos factores influenciam a farmacocinética da digoxina, aumentando ou diminuindo os seus níveis séricos. Assim, podemos dizer que são factores preponderantes no aumento dos níveis séricos de digoxina: a IR, as interações medicamentosas, a idade avançada, o hipotiroidismo e a hipocaliemia. Por outro lado, a síndrome de má absorção intestinal, as interações ao nível do processo de absorção e o hipertiroidismo diminuem os níveis séricos de digoxina (Bauer, 2008).

Daí as guidelines recomendarem a monitorização sérica dos níveis de digoxina de forma efetiva, uma vez que é uma prática prudente e custo-efectiva no modo de orientação da terapêutica destes doentes. O elevado número de hospitalizações, continua a ter como causa *major*, os efeitos adversos desta terapêutica que conduzem à urgência e internamento do doente. Isto deve-se ao facto da discriminação dos sinais e sintomas de uma intoxicação digitalica ser difícil e inespecífica em relação às diferentes manifestações clínicas da própria patologia, e ao baixo índice de monitorizações séricas que se fazem nestes doentes para despiste quer de intoxicações quer da adesão à terapêutica (Ahmed et al., 2007).

Para que as concentrações séricas que são determinadas tenham significado clínico deve conhecer-se a hora de administração da última toma e a data de início do tratamento. A adesão da terapêutica por parte do doente. As colheitas devem ser feitas pelo menos 8 horas após a última toma, se considerarmos a via de administração oral, e 3 horas se foi via intravenosa, ou em qualquer caso, imediatamente antes da próxima toma, sempre que procedemos a uma avaliação do tratamento de longo prazo, e não como indicador de toxicidade (Aronson et al., 1992).

Quando se considera a população idosa, é importante reconhecer a heterogeneidade das respostas dentro deste grupo, por conseguinte, no que diz respeito à prescrição, não existem regras, que se possam aplicar a toda a população idosa. E também tem de haver um interligação dos diferentes factores capazes de influenciar os níveis terapêuticos nesta faixa etária, na hora de interpretar os resultados da determinação dos níveis séricos e,

posteriormente, fazer o ajuste do regime posológico (Tesfaye, Paluch, Jedlickova e Skokanova; Currie et al., 2011).

Os idosos são um grupo de risco no que diz respeito à toxicidade por digitálicos devido às alterações fisiológicas que apresentam relacionadas com a idade, nomeadamente, a diminuição significativa do volume de distribuição e o aumento da semi-vida do fármaco como resultado da diminuição da clearance corporal total. Ao mesmo tempo que a presença de polipatologias, como o hipo e hipertireoidismo, a desidratação, também afetam a clearance da digoxina. Assim, as recomendações posológicas nos doentes idosos ou naqueles que apresentam uma redução da depuração renal da digoxina vão no sentido de uma redução tanto na dose inicial como na dose de manutenção, cumprindo a recomendação “*Start slow and go slow*”. Algumas considerações práticas do uso e monitorização da digoxina encontram-se na Tabela II8 (El-Salawy et al., 2005; Pujal Herranz, Soy Muner e Nogue Xarau, 2010; Currie et al., 2011; Jelinek et al., 2011).

Tabela II8 - Considerações práticas para o uso da digoxina.

Adaptado de (Sidwell et al., 2003; Gheorghide et al., 2006)

Situações clínicas nas quais a digoxina deve ser considerada
<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiência cardíaca com função sistólica reduzida: <ul style="list-style-type: none"> • Em doentes com ritmo sinusal ou fibrilhação auricular, independentemente da idade e do género, que continuem a ter sinais e sintomas de insuficiência cardíaca apesar de tratados com terapêutica standart – IECAs, ARAs, β-bloqueantes e diuréticos; • Em todos os doentes com sintomas graves (classe III ou IV NYHA), cardiomegália ou com fracção ejeção ventricular esquerda < 25%; • Em doentes com insuficiência cardíaca com sintomas persistentes mesmo quando à terapêutica standart foram adicionados antagonistas da aldosterona. - Insuficiência cardíaca com função sistólica: <ul style="list-style-type: none"> • Em doentes com sintomas que não respondem a outras terapêuticas disponíveis. - Fibrilhação auricular: <ul style="list-style-type: none"> • Em doentes com resposta ventricular rápida apesar de medicados com um β-bloqueante.
Dose
<ul style="list-style-type: none"> - Dose de carga: não é necessária, excepto na fibrilhação auricular com resposta ventricular rápida. - Dose de manutenção: 0,0625-0,25 mg/dia individualizada de acordo com o peso corporal, idade, função renal e terapêutica concomitante. - Concentração sérica terapêutica: 0,8 – 2,0 ng/mL
Monitorização
<ul style="list-style-type: none"> - Indicações para determinação da concentração sérica de digoxina <ul style="list-style-type: none"> • Suspeita de intoxicação por digoxina; • Adesão; • Condições que provavelmente alteram a concentração sérica de digoxina. - Determinação da concentração sérica de digoxina 7 a 14 dias após o início da terapêutica; - O nível sérico deve corresponder ao vale ou ser colhido 8 horas após a última toma/dose; - A determinação da concentração sérica de digoxina deve ser repetida, se as condições clínicas do doente se alterarem substancialmente (perda de peso, agravamento da função renal ou adição/suspensão/modificação de um medicamento que interage com a digoxina). - Devem ser medidos em simultâneo os níveis de potássio e os parâmetros da função renal e tiroidea.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral proceder à análise da utilização e da monitorização farmacocinética da digoxina na população de doentes internados nos HUC - CHUC, EPE.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para a sua concretização foram estabelecidas as seguintes etapas fundamentais:

- 1 – Revisão bibliográfica das alterações fisiológicas no idoso e do comportamento cinético da digoxina;
- 2 – Avaliação das concentrações séricas obtidas nos doseamentos efetuados entre 2011 e 2012 e dos principais serviços solicitadores de monitorização;
- 3 – Caracterização da população monitorizada quanto às suas características demográficas e clínicas;
- 4 – Caracterização do perfil cinético da digoxina na nossa população com determinação dos parâmetros farmacocinéticos de cada doente;
- 5 – Avaliação da influência das variáveis inter e intra-individuais que podem estar implicadas no comportamento cinético da digoxina;
- 6 – Estudo da correlação entre as concentrações séricas de digoxina e as características fisiológicas da população em estudo;
- 7 – Análise da capacidade preditiva relativamente à dosificação de métodos de otimização posológica baseados em parâmetros farmacocinéticos populacionais de digoxina provenientes de estudos realizados por outros autores.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

O estudo é definido como observacional de caráter retrospectivo, uma vez que os dados utilizados correspondem a um período anterior ao momento da investigação e o investigador não influi nos mesmos. O caráter retrospectivo, aliado à ausência de contato direto com os doentes, como foi o caso de consulta de processos clínicos, determinou a dispensabilidade do “Consentimento Informado”. Ressalva-se que, os dados clínicos utilizados foram sempre abordados de forma ética e sigilosa, assegurando o anonimato dos doentes, tendo sido solicitada autorização à Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC, EPE) para consulta no processo clínico dos doentes através do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM).

3.2. Seleção da amostra

A recolha e compilação de informação relativa ao conjunto de doentes a incluir num trabalho de farmacocinética clínica é um aspeto extremamente sensível no sentido de se poderem vir a obter resultados fidedignos. O conjunto de informação disponível para posterior análise deverá contemplar, para além de uma meticulosa história de dosificação, elementos que permitam uma adequada caracterização da condição fisiopatológica dos doentes (Brown, Miyata e McCormack, 1993).

O estudo teve por base os doentes internados e/ou que recorreram ao serviço de urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) do CHUC, E.P.E., no período de 2011 a 2013, tratados com digoxina.

De modo a assegurar a homogeneidade da amostra em estudo é fundamental uma seleção criteriosa dos doentes. Assim, foram incluídos no presente estudo 1381 doentes internados nos diferentes serviços clínicos dos HUC ou que recorreram ao serviço de urgência, correspondendo a todos os doentes submetidos a terapêutica com digoxina e para os quais a monitorização farmacocinética foi registada. Foram recolhidas informações relativas a 2475 monitorizações (Figura MMI).

Para 1329 doentes foi feita a avaliação das concentrações séricas de digoxina e para 26 doentes avaliamos os parâmetros farmacocinéticos de digoxina.

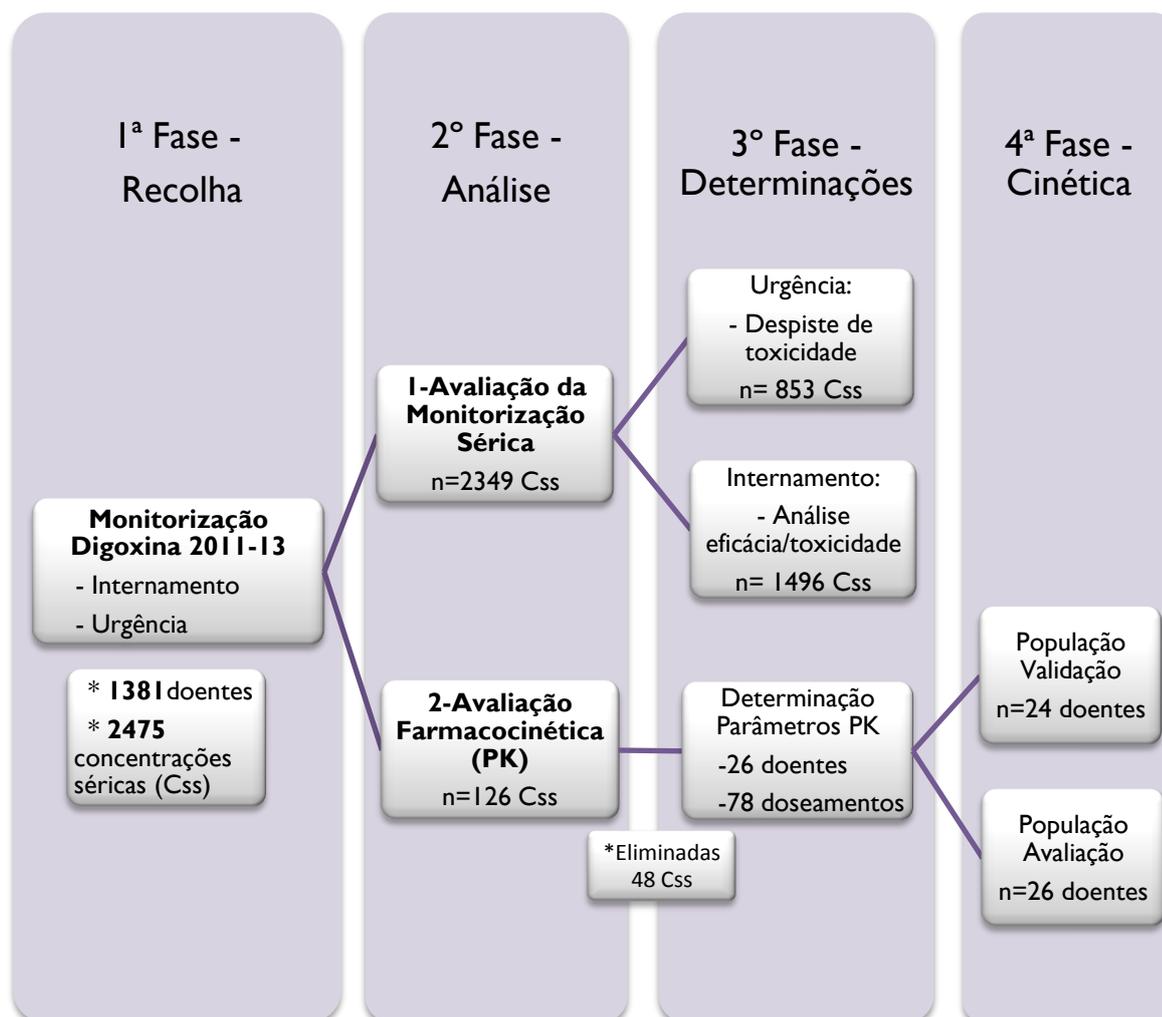


Figura MMI - Fluxograma da obtenção da informação dos doentes.

3.3. Recolha de informação

A recolha de dados foi feita com base no levantamento de todos os doseamentos séricos de digoxina efetuados durante o período em estudo pelo Laboratório de Patologia Clínica dos HUC e complementada com os elementos existentes na base de dados da Unidade de Farmacocinética Clínica dos Serviços Farmacêuticos do mesmo hospital. Para além disso, foi consultado o SGICM e o processo clínico do doente sempre que foi necessário completar a informação estabelecida para este estudo. Assim, foi criada uma folha de Excel onde constavam por doente: o número do processo único (PU), o género, a idade, o peso, a altura, o serviço clínico, dados relativos ao início da terapêutica, fim da mesma, diagnóstico e concentração sérica de digoxina. Foram recolhidos também, a vários tempos, dados que

dizem respeito à creatinina sérica ($Cr_{\text{sérica}}$), albuminemia, proteína C reativa (PCR), peptídeo natriurético B (BNP), níveis de potássio (K^+), níveis de triiodotironina (T_3), níveis de tiroxina (T_4) e níveis de tirotrófina (TSH), medicação concomitante e volume de fluidos por dia.

3.4. Protocolo de monitorização sérica

Nos HUC existe um protocolo de monitorização sérica e seguimento farmacocinético para alguns fármacos onde está incluída a digoxina e cujo circuito envolve os seus diferentes Serviços Clínicos, o Serviço de Patologia Clínica e os Serviços Farmacêuticos. Na prática, seguindo o protocolo de colheitas o médico faz o pedido de monitorização (por sua iniciativa ou a pedido do farmacêutico), o enfermeiro colhe a amostra, o laboratório faz a determinação sérica e o farmacêutico faz o ajuste posológico, comunicando-o ao médico para que este o transforme em prescrição.

3.4.1. Protocolo de colheitas

Os tempos de amostragem revelam-se determinantes para qualquer trabalho a realizar no âmbito da farmacocinética clínica, apresentando uma relevância acrescida no caso de doentes idosos onde o cumprimento da pauta posológica tem várias intercorrências características deste escalão etário (baixa volémia, fragilização vascular, alterações cognitivas, alterações patofisiológicas, entre outras) (Gal, 1988; Ellington, Grgurinovich, Miners e Mangoni, 2007; Llorente Fernandez et al., 2010).

Uma vez que temos um período de vários dias para se atingir o estado de equilíbrio, o número de amostras neste estado é limitado, durante o período de internamento de cada doente, sendo por isso importante selecionar cuidadosamente os tempos de amostragem ótimos, ou seja, aqueles que nos proporcionem a máxima informação necessária para a adequada interpretação do modelo cinético adotado, não esquecendo que o tempo de amostragem está relacionado tanto com o tempo decorrido desde a última administração do fármaco, como com o número de tomas desde o início do tratamento (Calvo, Garvia e Lanao, 1992; Barclay e Begg, 2003).

Cabendo a decisão de monitorizar aos clínicos foram, no entanto os Serviços Farmacêuticos os responsáveis pelo protocolo utilizado relativamente aos tempos de amostragem a cumprir.

Desta forma, são colhidas amostras de sangue (cerca de 2 mL) em tempos diferentes conforme o objetivo da determinação:

- Em casos de digitalização rápida, administração IV de digoxina, a colheita da amostra é feita ao 2º dia após a dose de choque;
- Em caso de suspeita de intoxicação, esta deve ser feita após um mínimo de 12 horas sobre a última toma, determinando-se uma concentração média;
- Quando a monitorização tem como objetivo a determinação por rotina do nível de digitalização, as colheitas devem ser feitas em vale, ou seja, 30 minutos antes da toma seguinte e após o 8º dia de tratamento, em doentes com função renal normal, aumentando para 15-20 dias em caso de insuficiência renal.

Após colheita em tubos de bioquímica, estes são enviados de imediato para o Laboratório de Patologia Clínica, onde de seguida é determinada a concentração sérica de digoxina.

3.4.2. Técnica analítica

As concentrações séricas da digoxina foram determinadas através de técnicas de imunoensaio de polarização fluorescente (FPIA) utilizando os reagentes e os aparelhos disponíveis no Laboratório de Patologia Clínica dos HUC, tendo os respetivos resultados sido consultados através do SGICM. De um modo geral, as rotinas laboratoriais utilizam imunoensaios para medir as concentrações plasmáticas do fármaco, sendo que a maioria utilizam anticorpo-enzima livres e ligados à digoxina que são separadas por partículas magnéticas revestidas com um análogo do fármaco, a ouabaína. A reação química está mediada pela atividade da β -galactosidase (enzima ligada ao anticorpo) que catalisa a hidrólise do CPRG em vermelho de clorofenol que absorve no comprimento de onda de 577nm. Esta atividade vai ser diretamente proporcional à digoxina presente na amostra e é medida usando uma técnica cinética bicromática (577, 700nm). Estes reagentes estão disponíveis num kit de fácil utilização. Uma das limitações deste método são as reações cruzadas com outros compostos, nomeadamente, o cortisol e a espironolactona.

A disponibilidade de um método de doseamento rápido e sensível é um requisito necessário para que se possa fazer monitorização farmacoterapêutica, havendo atualmente técnicas automatizadas e robustas que permitem uma rápida análise das amostras em lotes (Aronson et al., 1992).

O procedimento de calibração e a análise das amostras foi efetuado de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo fabricante (*Siemens Healthcare Diagnostic, Ltd.*), tendo-se

realizado apenas uma análise por amostra. Os reagentes, calibradores (0,00; 0,60; 1,20; 2,50; 5,00 ng/mL) e controlos (dois níveis de concentração 0,20 e 5,00 ng/mL) utilizados para a análise de digoxina foram igualmente fornecidos pelo fabricante.

A curva de calibração efetuada com o carrocel de calibração apresenta uma margem para a digoxina de 0,20 – 5,00 ng/mL.

Finalmente, importa referir que os sistemas automáticos utilizados (Dimension EXL with LM) apresentam um coeficiente de variação inferior a 6% e uma sensibilidade superior a 0,20 ng/mL.

3.4.3. Análise farmacocinética

3.4.3.1. Modelo farmacocinético

A utilização de modelos compartimentais em farmacocinética clínica baseia-se no pressuposto de que o organismo é constituído por um ou mais compartimentos ligados entre si, representando uma unidade abstrata que inclui diversos órgãos e tecidos nos quais o fármaco apresenta um comportamento homogéneo (Bauer, 2008).

Apesar de vários autores, tais como Reuning defenderem que a digoxina tem um comportamento farmacocinético característico de um modelo bicompartimental, uma vez que o efeito farmacológico da digoxina se correlaciona, não com as suas concentrações séricas, mas com a quantidade de fármaco no compartimento periférico, a maioria dos estudos clínicos tem considerado o modelo monocompartimental como a melhor aproximação matemática do comportamento da digoxina no corpo humano (Reuning, Sams e Notari, 1973). Isto porque a digoxina dada por via oral ou intravenosa apresenta uma longa fase de distribuição de cerca de 8 a 12 horas. Durante esta fase, a quantidade de fármaco presente no soro não se encontra em equilíbrio com a quantidade de fármaco presente nos tecidos, logo as concentrações séricas da digoxina não devem ser medidas enquanto não termina esta fase. Quando a distribuição está completa, as concentrações séricas e tecidulares são proporcionais, o que significa que as determinações séricas feitas nesta altura refletem as concentrações no local de ação. Assim, todas as concentrações séricas obtidas após a fase distributiva podem usar como modelo cinético, o monocompartimental.

Este modelo concebe o organismo como um compartimento único, assumindo que a distribuição do fármaco é instantânea, estabelecendo-se um pseudoequilíbrio entre o sangue e os tecidos onde se distribui o fármaco e que a eliminação se processa de acordo com uma cinética de primeira ordem, sendo muito utilizado na prática clínica, uma vez que aliada à sua simplicidade matemática apresenta uma boa capacidade preditiva (Figura MM2).



Figura MM2 - Esquema geral de um modelo monocompartimental (via de administração IV tipo bólus).

No esquema da Figura MM2, D representa a dose administrada, K_e a constante de velocidade de eliminação, C a concentração resultante da distribuição do fármaco no compartimento, V_d o volume de distribuição e CL a clearance que se traduz na quantidade de sangue depurada de fármaco por unidade de tempo.

De acordo com o modelo monocompartimental, a evolução das concentrações plasmáticas (C_t) de digoxina em função do tempo pode ser descrita através da equação seguinte:

$$C_t = (D/V_d) * [e^{-K_e \cdot t}]$$

sendo que $CL = K_e \times V_d$

A administração do fármaco em regime de doses múltiplas obriga à incorporação no modelo matemático de um termo relativo à acumulação de fármaco no organismo, sendo “n” o número de doses e τ o intervalo posológico, pelo que a equação em estado de equilíbrio estacionário (quando “n” tende para infinito) nos vem dada por:

$$C_t = (D/V_d) * [(e^{-K_e \cdot t}) / (1 - e^{-k_e \cdot \tau})]$$

3.4.3.2. Determinação de parâmetros farmacocinéticos

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos foi feita com recurso à aplicação *Abbottbase Pharmacokinetic Systems*, (PKS; versão 1.1). Este programa permite utilizar métodos de regressão não linear, linear e métodos Bayesianos no ajuste de dados. No nosso estudo utilizamos o método de regressão não linear, mediante o modelo monocompartimental. O programa efetua um enquadramento dos doentes ao nível populacional através da introdução pelo utilizador dos dados demográficos, clínicos, bioquímicos e das concentrações séricas recolhidas através do SGICM e do processo clínico de cada doente.

Esta integração estima os parâmetros farmacocinéticos de cada doente, sendo que os parâmetros que considerámos de particular interesse para este estudo foram o volume de distribuição (V_d), a clearance da digoxina (CL_{digoxina}), a constante de eliminação (K_e) e a semi-vida ($t_{1/2}$).

Na predição do esquema posológico, o PKS exige apenas os resultados de uma amostra permitindo variabilidade nos tempos de amostragem. O cálculo do regime posológico alvo pretendido pode ser feito de duas maneiras, ou testando esquemas terapêuticos, doses e intervalos, de modo a alcançar as concentrações séricas pretendidas de acordo com a margem terapêutica para a indicação clínica pretendida ou definindo a concentração sérica pretendida com base na margem terapêutica e em função destas o programa propõe o esquema posológico.

3.5. Metodologia de análise das concentrações e dos parâmetros farmacocinéticos populacionais

A determinação das concentrações séricas de digoxina não é um procedimento de rotina, sobretudo a nível de ambulatório, apesar do elevado índice de utilização deste fármaco na atualidade. O perfil das suas concentrações é desconhecido e os ajustes de dose são realizados empiricamente com base em exames clínicos, contudo trata-se de um fármaco com índice terapêutico estreito, com elevada variabilidade inter e intra-individual e efeitos secundários associados a um elevado número de casos de morbilidade e mortalidade. As razões anteriormente mencionadas realçam a importância da quantificação da digoxinémia nos nossos doentes, ao mesmo tempo que se torna crucial a avaliação da exatidão e precisão dos métodos de ajuste posológico frequentemente usados (Cañas, Millán e Santos, 2004).

3.5.1. Avaliação das concentrações séricas obtidas na monitorização da digoxina

A população do estudo é constituída pelos doentes internados nos HUC - CHUC, E.P.E., ou que recorreram às suas urgências, que estavam sob tratamento com digoxina e para os quais foram efetuados doseamentos da concentração sérica de digoxina, durante os anos de 2011 e 2012. Foram admitidos no estudo todos os doentes com idade igual ou superior a 18 anos e sem diagnóstico de insuficiência renal à data do doseamento. Na tabela seguinte encontram-se os dados demográficos dos doentes admitidos no estudo.

Tabela MMI - Dados demográficos dos doentes admitidos no estudo.

Nº Doentes, n	1329
Nº Concentrações, n	2349
Género, n (%)	
M	696 (52,4%)
F	633 (47,6%)
Idade (anos)	
Média ± DP	76 ± 12,1
Min	18
Máx	103
Escalões etários, n (%)	
< 65 anos	209 (15,7%)
65 - 74 anos	301 (22,6%)
75 - 84 anos	448 (33,7%)
85 anos	371 (27,9%)

Os dados relativos a cada doente foram recolhidos a partir da prescrição médica eletrónica SGICM e dos respetivos resultados analíticos disponíveis informaticamente. Foi feita a recolha dos dados dos doentes no que se refere ao género, idade, concentrações séricas de digoxina e ao serviço clínico em que se encontravam.

O protocolo de colheita de amostras para dosear a digoxinémia difere em função do objetivo pretendido. Assim, no caso dos doentes internados as colheitas foram efetuadas 30 minutos antes da próxima toma, após se atingir o estado de equilíbrio, como anteriormente mencionado no protocolo de colheitas dos HUC. Já no caso das amostras obtidas no Serviço de Urgência, cujo objetivo era sobretudo despistar suspeitas de intoxicação, ocorrem após um mínimo de 8 horas sobre a última toma. No entanto, na maioria dos casos não há certeza absoluta do número de horas decorrido desde a última toma, o que nestes casos torna os dados obtidos menos fiáveis.

Considerou-se como margem terapêutica adequada, os valores de 0,8 a 2,0 ng/mL para situações de IC e FA. Sendo que para a situação clínica de IC a margem considerada foi de 0,8 a 1,2 ng/mL e para a FA os níveis entre 1,2 e 2,0 ng/mL (Tsfaye et al.; George e Thomas, 2003; Sadray et al., 2003; Shaker, Hamadi, Idkaidek, Blakey e Al-Saleh, 2013).

Para o tratamento estatístico recorreremos ao Microsoft Office Excel. As variáveis numéricas foram expressas em média \pm desvio padrão, as frequências foram dadas em número e percentagem.

3.5.2. Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos populacionais da digoxina

Este estudo teve por base uma amostra inicial de 52 doentes, 126 doseamentos, com idades compreendidas entre 18 e 92 anos, tratados com digoxina e para os quais foi efetuado doseamento da concentração sérica de digoxina, nos HUC, durante o ano de 2013.

Ao analisar do ponto de vista clínico a amostra com base na idade dos doentes e na função renal, tendo em conta os valores de creatinina sérica, decidimos eliminar 13 concentrações, ficando a nossa amostra com um n= 103 concentrações.

Procedemos à eliminação de 35 concentrações séricas que não correspondiam ao estado de equilíbrio estacionário, ou seja, concentrações que foram obtidas tendo o doente um número de tomas até à data da colheita inferior a 5, ficando a amostra com n= 78 concentrações.

Na tabela seguinte encontram-se descritas as características demográficas da população.

Tabela MM2 - Características demográficas da população.

Doentes, n	26
Doseamentos, n	78
Género, n(%)	
Masculino	20 (76,9%)
Feminino	6 (23,1%)
Diagnóstico, n(%)	
IC	14 (53,9%)
IC+FA	12 (46,1%)
Idade, anos	
Média±DP	78,56±10,98
Min	56
Max	92
Peso, Kg	
Média±DP	64,09±14,58
Min	40
Max	95
Peso Corporal Ideal, Kg	
Média±DP	52,97±6,82
Min	38,80
Max	65,03
Altura, m	
Média±DP	1,59±0,06
Min	1,45
Máx	1,69

3.5.2.1. Cálculo individual dos parâmetros farmacocinéticos populacionais

Historicamente, há três métodos que estimam a dose inicial de digoxina a administrar a cada doente: Jelliffe, Sheiner e o chamado Koup e Jusko et al, tendo surgido mais recentemente, o método de Konishi et al (Jelliffe e Brooker, 1974; Koup, Jusko, Elwood e Kohli, 1975; Sheiner, Rosenberg e Marathe, 1977; Konishi et al., 2002). Qualquer um deles estima os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente com base em equações e nomogramas, determinando assim as doses de digoxina a administrar, assumindo as margens terapêuticas definidas para este fármaco. Ao mesmo tempo que é possível estimar as concentrações séricas a atingir com essas doses.

Outro método de determinação de parâmetros farmacocinéticos individuais é recorrendo ao programa PKS. Este programa efetua o cálculo dos parâmetros cinéticos de cada doente por análise compartimental – modelo monocompartimental, utilizando o método de regressão não linear, após a introdução de pares de concentrações séricas de digoxina (ng/mL) disponíveis para cada doente, do seu regime posológico, valores da $Cr_{\text{sérica}}$ (mg/dL), peso (kg) e altura (m).

A caracterização do perfil cinético da digoxina no idoso reveste-se da maior importância contribuindo para uma correta e racional utilização deste fármaco na prática clínica (Tabela MM3). Sobretudo, quando a maioria dos métodos usa a TFG ou a $Cr_{\text{sérica}}$ como medida da função renal do indivíduo e ajusta a dose da digoxina em função desses valores. Associada ainda à estreita margem terapêutica, às suas reações adversas e às condições fisiopatológicas deste grupo etário, permite-nos afirmar que a identificação dos processos de disposição de digoxina no idoso do nosso hospital poderá constituir um contributo muito positivo para que os regimes de dosificação venham a ser cada vez mais adaptados às especificidades deste grupo de doentes.

Tabela MM3 - Parâmetros farmacocinéticos populacionais de digoxina.

V_d	CL_{digoxina}	Referência bibliográfica
- Função renal normal 510 L - IR 330 L	2,50 mL/min/kg	Basic Clinical Pharmacokinetics (Winter, 2010)
- Função renal normal 5,0 – 9,0 L/Kg - IR 4,5 L/Kg	- -	Applied Clinical Pharmacokinetics (Bauer, 2008)
6,7 L/Kg	2,70 mL/min/kg	Hospital U. Virgen de las Nieves
514,0 L	4,88 L/h	Zhou, et al. (Zhou, Gao, Guan, Li e Li, 2010)
3,8 L/Kg	0,33 mL/min/kg	PKS
123,00 L	3,34 L/h	Ehab Shaker et al (Shaker et al., 2013)
9,11 L/Kg	0,38 L/h/kg	Desoky et al (EL Desoky, Nagaraja e Derendorf, 2002)
22,6 L/Kg	-	Yukawa et al (Yukawa et al., 2011)
444 L	9,88 L/h	Hornestam et al (Hornestam, Jerling, Karlsson e Held, 2003)

Assim, foi efetuada a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina para os 26 doentes que compõem a amostra e para os quais dispunhamos de uma ou mais concentrações séricas de digoxina. Sendo que na determinação pelo método de PKS foi usado um par de concentrações por doente. Todos os doentes com um único doseamento sérico, o que correspondeu a 24 doseamentos, serviram posteriormente como população de validação dos parâmetros encontrados anteriormente no PKS.

Para os diferentes métodos determinaram-se os parâmetros da digoxina relativos ao V_d e CL com base nas seguintes equações:

Tabela MM4 - Parâmetros farmacocinéticos populacionais de digoxina.

Autor	Parâmetro cinético	Outro fator	Equação
<u>Sheiner et al.</u>	CL (mL/min/70Kg)	Sem ICC Com ICC	$1,02 \times CL_{Cr}$ (mL/min/70 Kg) + 57 $0,88 \times CL_{Cr}$ (mL/min/70 Kg) + 23
<u>Koup e Jusko et al.</u>	CL (mL/min/70Kg)	Sem ICC Com ICC	$1,3 \times CL_{Cr}$ (mL/min/70 Kg) + 40 $1,3 \times CL_{Cr}$ (mL/min/70 Kg) + 20
<u>Konishi et al.</u>	CL (mL/min)	—	(Cobs / Dose diária) x 0,6944
<u>Jusko</u>	Vd (L/70 Kg)	—	$226 + [(298 \times CL_{Cr}) / (29,1 + CL_{Cr})]$
<u>Tozer</u>	Vd (L), com CLcr (mL/min):	> 50 20 – 50 < 20	6,6 6,1 5,6

As equações usadas para a determinação das concentrações séricas de digoxina previstas, em função de diferentes métodos foram as seguintes:

Tabela MM5 - Equações para a determinação das concentrações séricas previstas de digoxina.

Autor	Parâmetro	Equação
<u>Jelliffe</u>	$C_{SS\text{digo}}$ (ng/mL)	$- 0,416 + (0,185 \times [(D \text{ diária} / [14 + (CL_{Cr} / 5)]) / 100] / PCI]$
<u>Sheiner</u>	$C_{SS\text{digo}}$ (ng/mL)	(D diária x F) / CL_{digo} de Sheiner com ou sem ICC
<u>Koup</u>	$C_{SS\text{digo}}$ (ng/mL)	(D diária x F) / CL_{digo} de Koup com ou sem ICC
<u>Konishi</u>	$C_{SS\text{digo}}$ (ng/mL)	D diária ($\mu\text{g}/\text{dia}$) / $[2,22 \times CL_{Cr}$ (mL/min) + 25,7]

O cálculo do Peso Corporal Ideal (PCI) e da CLcr a usar nas diferentes equações anteriormente mencionadas foi efetuado de acordo com as fórmulas que a seguir se apresentam:

Tabela MM6 - Equações para a determinação do PCI e CLcr.

Autor	Parâmetro	Outro fator	Equação
<u>Devine</u>	PCI (Kg)	H M	$50 + 2,3 \times (\text{Altura (m)} / 0,0254 - 60)$ $45,5 + 2,3 \times (\text{Altura (m)} / 0,0254 - 60)$
Cockcroft and Gault	CLcr (mL/min)	H M	$(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso corporal} / (72 \times Cr)$ $[(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso corporal} / (72 \times Cr)] \times 0,85$
Cockcroft and Gault com PCI	CLcr (mL/min)	H M	$(140 - \text{Idade}) \times PCI / (72 \times Cr)$ $[(140 - \text{Idade}) \times PCI / (72 \times Cr)] \times 0,85$
Jelliffe	CLcr (mL/min/70Kg)	---	$[(98 - (0,8 \times \text{Idade}) - 20)] / Cr_{\text{sérica}}$

Mantendo-se todos os pressupostos já anteriormente referidos relativamente às características dos doentes, obtenção de amostras, técnica analítica e modelo farmacocinético, nesta fase do nosso estudo, após a determinação dos parâmetros farmacocinéticos de cada doente pelos diferentes métodos foi verificada a normalidade da população e de seguida procedemos à avaliação da influência que algumas variáveis poderiam ter em relação ao comportamento cinético da digoxina, designadamente o peso, a altura, a idade e a CLcr.

A informação disponível, nomeadamente os parâmetros farmacocinéticos e as variáveis, foi inicialmente sujeita a uma análise de regressão linear no sentido de se avaliar a intensidade dessa relação através do seu coeficiente de correlação (r).

Independentemente da fase de análise considerada, sempre que se provou ser oportuno e apropriado, procedeu-se à implementação de ferramentas estatísticas (teste *t-Student*, ANOVA) para avaliação dos resultados obtidos, tendo sido adotado um nível de significância de $p \leq 0,05$ para a existência de diferença entre grupos. Todos os resultados são indicados através da sua média, tendo o desvio padrão sido adotado como medida de dispersão.

3.5.2.2. Avaliação da capacidade preditiva

✓ Metodologia de avaliação da capacidade preditiva

A exatidão e a precisão com que as concentrações observadas na prática clínica são passíveis de ser previstas constituem as medidas de capacidade preditiva em farmacocinética clínica. A metodologia geralmente utilizada para efetuar a comparação entre as concentrações previstas (calculadas matematicamente) e as concentrações observadas na prática clínica (determinadas analiticamente) foi desenvolvida por Sheiner e Beal (1981), tendo sido já implementada por vários autores (Sheiner e Beal, 1981).

Assim, para os 26 doentes que compõem a amostra e para os quais efetuamos a determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais, foi feito o cálculo das concentrações previstas de digoxina, utilizando para isso as equações dos diferentes métodos anteriormente mencionados.

De seguida apresentamos os resultados obtidos por cada um dos métodos na predição das concentrações séricas de cada um dos doentes do estudo:

Tabela MM7 - Concentrações séricas de digoxina observadas e previstas, em ng/mL.

Doente nº	Cobs	CprevJelliffe	CprevSheiner	CprevKoup	CprevKonishi
1	0,89	1,90	1,70	1,30	1,05
2	0,46	1,30	0,80	0,80	1,14
3	1,51	1,50	0,70	0,60	0,72
4	1,06	1,80	1,80	1,50	1,31
6	0,28	0,90	0,30	0,20	0,17
8	0,90	2,00	1,00	1,00	1,22
18	1,19	1,60	1,50	1,30	1,48
22	1,13	1,60	0,50	0,50	0,40
23	1,83	-	-	-	1,34
24	1,12	2,10	1,10	1,00	1,34
25	2,55	3,50	3,60	3,10	3,07
26	0,53	1,20	0,70	0,80	1,05
27	0,76	1,10	0,70	0,70	0,93
28	1,78	1,00	0,90	0,70	0,84
29	2,96	1,30	1,20	0,90	1,16
30	1,17	1,40	1,30	1,00	0,02
31	2,81	2,60	2,30	1,80	2,29
32	0,47	0,90	0,90	0,70	0,52
37	1,17	1,60	1,50	1,30	1,49
39	0,97	1,20	1,10	0,90	0,81
40	2,00	2,30	2,30	2,20	1,98
41	1,17	2,10	2,20	2,00	1,80
42	0,92	2,40	1,30	1,50	1,84
43	1,03	2,30	2,20	1,90	1,83
44	0,59	1,70	1,50	1,20	1,12
45	0,99	1,30	1,20	1,00	0,92
47	0,85	1,10	1,10	0,90	0,78
48	0,87	1,00	0,40	0,30	0,26
49	0,66	1,40	1,40	1,20	1,15
50	0,58	1,10	1,00	0,80	0,74
51	0,48	0,80	0,70	0,60	0,50
52	0,80	1,50	0,90	0,90	1,04
54	1,65	1,50	1,50	1,20	0,84
56	0,80	1,10	1,10	0,80	0,88
58	0,83	1,70	1,80	1,60	1,77
61	0,40	0,80	0,80	0,60	0,54
62	0,95	2,20	1,20	1,40	1,60
65	1,04	1,40	0,80	0,70	0,77
69	0,65	1,00	0,90	0,70	0,71
70	1,92	4,40	2,30	2,70	3,71
71	1,49	1,20	1,10	0,80	0,82
73	0,78	1,20	1,20	0,90	1,00
77	2,52	1,80	1,80	1,50	1,56

Tabela MM7 - Concentrações séricas de digoxina observadas e previstas, em ng/mL
(continuação)

Doente nº	Cobs	CprevJelliffe	CprevSheiner	CprevKoup	CprevKonishi
79	1,73	2,00	2,00	1,80	1,70
80	0,74	1,10	1,10	0,80	1,08
84	1,29	1,80	1,80	1,60	1,48
88	0,90	1,70	1,80	1,60	1,78
89	0,58	-	-	-	0,59
90	0,83	-	-	-	0,53
91	0,54	0,70	0,60	0,50	0,42
92	0,79	1,10	1,00	0,80	0,52
93	0,85	1,40	1,40	1,10	0,93
94	2,86	3,00	2,90	2,30	2,18
96	0,60	2,40	0,70	0,60	0,03
97	0,89	1,70	1,60	1,20	1,19
98	0,49	1,50	0,90	0,90	1,06
99	1,09	1,00	0,90	0,70	0,70
100	1,14	1,20	1,20	0,90	0,60
101	1,26	1,40	1,30	0,90	0,89
102	1,35	1,30	0,60	0,50	0,62
103	1,82	1,20	1,20	0,90	1,17
104	1,66	1,60	1,60	1,20	1,60
105	1,43	1,80	1,50	1,20	0,92
106	1,42	1,70	1,50	1,10	1,77
107	0,75	2,70	2,50	2,00	1,85
109	1,56	1,70	1,70	1,50	1,45
112	0,69	0,70	0,50	0,50	0,50
113	1,05	0,70	0,50	0,50	0,49
114	0,40	0,60	0,60	0,40	0,39
117	1,01	1,50	0,80	0,70	0,84
118	1,76	1,40	1,50	1,30	1,56
119	0,88	1,40	0,50	0,50	0,54
120	1,84	1,60	1,80	1,60	1,93
122	0,35	4,00	1,30	1,00	0,62
123	3,59	3,80	3,50	2,90	1,68
124	2,08	3,70	1,10	0,90	1,62
125	1,52	3,60	0,70	0,50	1,52
126	1,28	4,40	0,60	0,50	2,26

✓ Capacidade preditiva absoluta

De acordo com este tipo de análise, a exatidão e a precisão são avaliadas através do cálculo do Erro Médio de Predição (EM), do Erro Quadrado Médio de Predição (EQM) e da Raiz Quadrada do Erro Quadrado Médio de predição (REQM).

O EM ao funcionar como uma medida da exatidão representa o valor médio que resulta do conjunto da diferença entre os pares de concentração prevista e observada do indivíduo. Assim, se for positivo indica que as concentrações previstas apresentam um valor superior às concentrações observadas, ao contrário, se for negativo significa que as concentrações previstas são inferiores às realmente observadas:

$$EM = 1/n \sum EP_i, \text{ em que } EP \text{ (Erro de Predição Individual)} = C_{prev} - C_{obs}$$

Doutro modo, para obtermos informação acerca da precisão recorreremos ao EQM, uma vez que o EM não constitui uma medida absoluta da magnitude do erro:

$$EQM = 1/n \sum (EP_i)^2$$

Para obtermos uma avaliação conjunta da exatidão e da precisão, calculamos o REQM:

$$REQM = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (EP_i)^2}$$

Quanto menor for o valor de REQM melhor, sendo que para efeitos de comparação entre métodos de otimização posológica deve selecionar-se o método que apresente o menor valor.

✓ Capacidade preditiva relativa

No sentido de verificar se existem diferenças entre os vários métodos relativamente à exatidão e à precisão com que efetuam a predição recorreremos à avaliação da capacidade preditiva relativa, que se baseia na análise do desvio padrão e dos intervalos de confiança de 95%.

Assim, para avaliar a exatidão calculamos a $\Delta EM = EM_1 - EM_2$, sendo EM_1 e EM_2 os erros médios de predição de cada um dos métodos que estamos a comparar.

Para avaliar a precisão, calculamos a $\Delta EQM = EQM_1 - EQM_2$, em que EQM_1 e EQM_2 são os erros quadrados médios de predição de cada um dos métodos.

Este tipo de análise fornece ainda um intervalo plausível para a diferença obtida entre os métodos. Quando os limites de confiança incluem o zero admite-se que não existem diferenças significativas entre os dois métodos em comparação. Relativamente à precisão, se o intervalo de confiança de ΔEQM não inclui o zero, o método que apresenta o valor de EQM mais baixo será julgado como o mais preciso. A ΔEQM e respetivo intervalo de confiança permitem a comparação em relação à exatidão.

Deste modo, com recurso a estas equações conseguimos ter uma noção da exatidão e da precisão com a qual os diferentes métodos predizem as concentrações, tendo o cuidado de analisar o erro máximo aceitável sob o ponto de vista clínico.

✓ Aceitabilidade clínica

Quando se abordam métodos com vista à otimização de esquemas posológicos é necessário ter em atenção o erro máximo aceitável sob o ponto de vista clínico. Este tipo de análise possibilita a diferenciação de métodos de acordo com a sua aceitabilidade na prática clínica, assumindo-se para isso que as concentrações terapêuticas da digoxina apresentadas por um dado doente ($C_{min.}$) podem oscilar dentro dos valores normalmente sugeridos ($C_{min.} = 0,5-2$ ng/mL), embora a sua amplitude se deva manter constante em torno desse valor médio individual ($0,375$ ng/mL $C_{min.}$) (Bertilsson e Tomson, 1986). Se considerarmos que as concentrações médias a atingir para que 95% da população obtenha níveis dentro dos limites estabelecidos, o desvio padrão do erro médio de predição não deve ser superior a $0,375$ ng/mL para as concentrações mínimas (considerando que 95% de uma amostra de uma população com uma distribuição normal corresponde ao valor médio ± 2 desvios padrão (Garcia et al., 1988).

Assim, os erros de predição das concentrações previstas por diferentes métodos poderão ser divididos em dois grupos: erros superiores (erros inaceitáveis) e erros inferiores (erros aceitáveis) a $0,375$ ng/mL ($C_{min.}$).

3.6. Análise estatística

No tratamento estatístico dos dados obtidos e recolhidos foram utilizados o Microsoft Office Excel 2010 e o *Statistical Package for the Social Science* versão 20 (SPSS). Todos os dados recolhidos foram inseridos numa base de dados em Microsoft Office Excel 2010 e organizados por doente.

Foi verificada a normalidade da amostra, no que diz respeito à idade, ao peso, à altura, à $Cr_{\text{sérica}}$ e à CLcr. Verificamos que a nossa amostra cumpre a normalidade, através do Teste de Shapiro-Wilk.

Para a determinação dos vários parâmetros farmacocinéticos envolvidos na caracterização do modelo monocompartimental recorreremos ao método de regressão não linear englobando a totalidade das variáveis independentes de modo a caracterizar o melhor possível os parâmetros a estimar. Este método permite determinar o conjunto de parâmetros farmacocinéticos que minimizam uma função objetivo através do ajuste por mínimos quadrados ponderados ou soma dos desvios quadrados ponderados.

Recorrendo ao SPSS foi possível caracterizar a amostra através da aplicação do teorema do limite central, obtendo a média, medidas de localização relativa para obter valores máximos (Max) e mínimos (Min), medidas de dispersão de modo a obter o desvio-padrão (DP) e medidas de variação para o cálculo do coeficiente de variação (CV).

Analisamos a relação estatística existente entre os diferentes parâmetros farmacocinéticos e o seu grau de associação recorrendo a estudos de correlação simples. A informação estatística de correlação foi apresentada sob a forma de diagrama de dispersão, tendo sido determinados os coeficientes de correlação de Pearson (r) que permitem inferir acerca da presença, direção e magnitude da relação entre duas variáveis. De realçar que, quando existiam valores aberrantes estes foram avaliados como possíveis “*outliers*”.

Independentemente da fase de análise considerada, sempre que se provou ser oportuno e apropriado, procedeu-se à implementação de ferramentas estatísticas (teste *t-Student*, ANOVA e análise de correlação) para avaliação dos resultados obtidos, tendo sido adotado um nível de significância de $p \leq 0,05$ para a existência de diferença entre grupos.

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação das concentrações séricas obtidas na monitorização da digoxina

Dos 1329 doentes monitorizados durante o período em estudo, constata-se uma distribuição equilibrada quanto ao género: 696 doentes do sexo masculino (52,4%) e 633 doentes do sexo feminino (47,6%).

A média de idades dos doentes foi de 76 anos, tendo o doente mais novo 18 anos e o mais velho 103. Deste grupo de doentes incluídos no estudo, 1120 são idosos, o que representa 84,2% da nossa amostra (Tabela MMI).

No período de dois anos a que se refere o estudo foram efetuados 2349 doseamentos. As razões para os pedidos de doseamento da concentração sérica de digoxina diferem conforme a origem do pedido diz respeito a serviços de internamento ou ao serviço de urgência (Tabela RI).

Tabela RI - Distribuição das concentrações séricas de digoxina de acordo com a margem terapêutica.

Nº Doentes, n	1329
Nº Concentrações, n	2349
Concentrações séricas, n (%)	
Sub-terapêutico	808 (34,4%)
Terapêutico	1122 (47,8%)
Supra-terapêutico	419 (17,8%)

Numa primeira análise a todos os doseamentos efetuados neste período, verificamos que obtivemos 808 (34,4%) concentrações séricas de digoxina inferiores a 0,8 ng/mL, nível sub-terapêutico e 419 (17,8%) com valores superiores a 2,0 ng/mL, nível supra-terapêutico ou tóxico. Sendo que, só aproximadamente, metade das concentrações séricas (47,8%) resultantes dos doseamentos de digoxina se encontravam dentro do intervalo de referência considerado terapêutico (Figura RI).



Figura R1 - Distribuição das concentrações séricas de digoxina.

Verificamos através de uma análise mais detalhada que a Urgência foi o principal serviço a solicitar doseamentos de digoxina (36,0%) durante o período em estudo. Feita uma análise aos resultados dos doseamentos provenientes deste serviço, verificamos que dos 853 doseamentos efetuados, 176 (20,6%) são considerados níveis tóxicos e 302 (35,4%) infradosificados.

Já em relação aos pedidos com origem em doentes internados, verifica-se que são dois os principais responsáveis pelos pedidos de monitorização sérica, o serviço de cardiologia e o de medicina interna (Figura R2).

Constatou-se no serviço de cardiologia uma taxa de toxicidade na ordem de 13,1% e infradosificação de 28,6%. Já o serviço de medicina interna apresentou uma taxa de toxicidade de 17,6% e infradosificação de 29,4%.

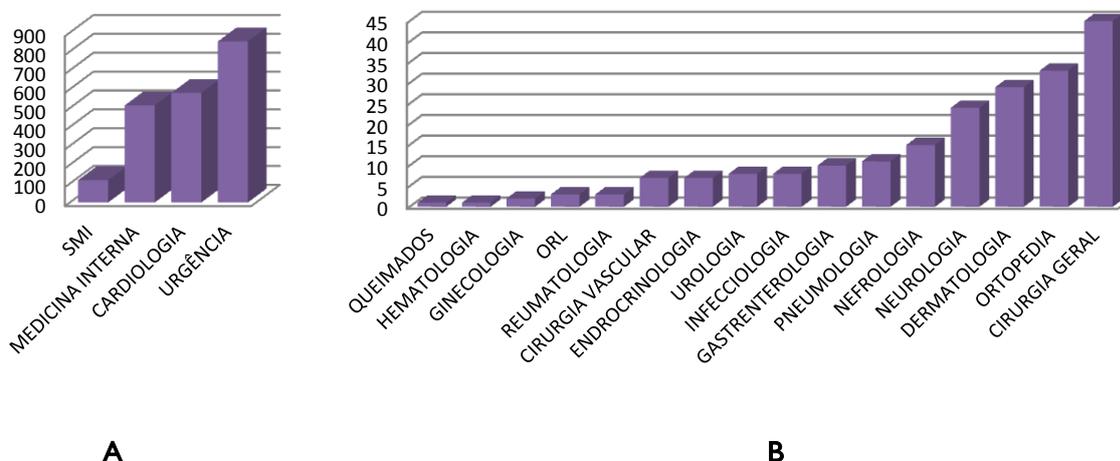


Figura R2 - Distribuição dos pedidos de monitorização sérica de digoxina pelos serviços clínicos dos HUC. A – Com mais de 100 pedidos de doseamento; B – Com menos de 50 pedidos de doseamento.

4.2. Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina

Este estudo teve por base uma amostra inicial de 52 doentes, com idades compreendidas entre os 18 e os 92 anos, para os quais dispunhamos de 126 doseamentos da concentração sérica de digoxina, tendo sido eliminados 48, ficando a amostra constituída por 78 doseamentos correspondentes a 26 doentes, com um peso médio de 64,09 kilogramas e uma altura média de 1,59 metros (Tabela MM2).

No que diz respeito à posologia utilizada de digoxina, verifica-se que é mais frequente a dose de 125 microgramas. Já o esquema posológico mais usual foi a toma diária sem interrupção ao fim-de-semana. Havendo, contudo alguns doentes que interrompem dois dias ao fim-de-semana, outros que interrompem um dia e outros que tomam digoxina a cada 48 horas (Figuras R3 e R4).

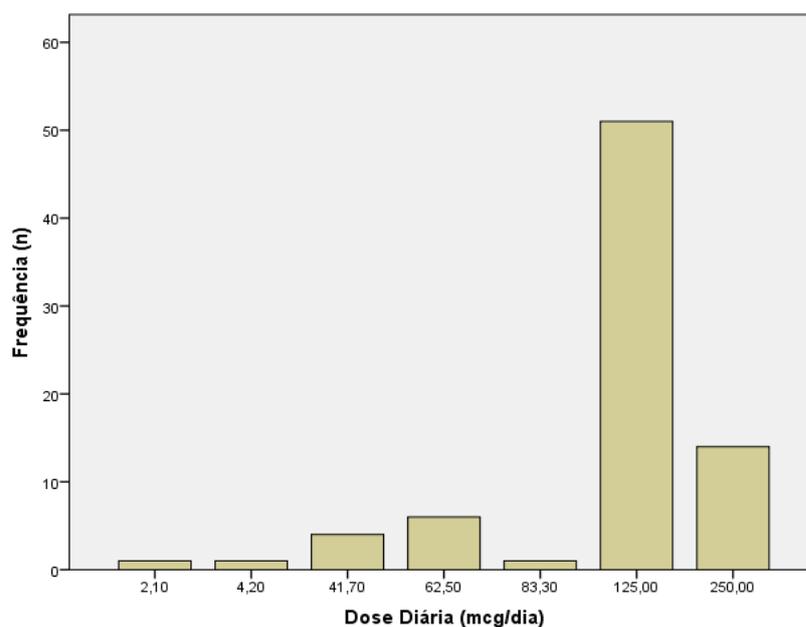


Figura R3 - Frequência da dose diária de digoxina em mcg/dia.

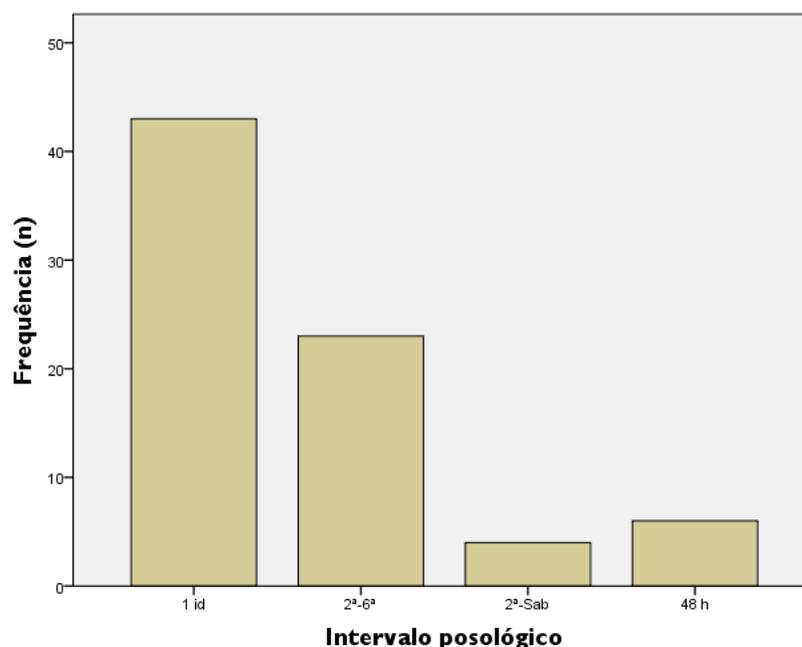


Figura R4 - Intervalo posológico de digoxina.

Com base nos valores da $Cr_{sérica}$, foi calculada a clearance da creatinina (CL_{Cr}) por diferentes métodos, através da fórmula de Cockcroft e Gault (CG), com base no peso corporal real e no PCI, tendo sido usada também a fórmula de Cockcroft e Gault modificada conhecida como fórmula de Jelliffe. Os valores encontrados encontram-se descritos na Tabela R2.

Tabela R2 - Valores da Clearance Creatinina da população em estudo (n= 78).

CL_{Cr} (mL/min)	Média \pm DP	CV (%)	Min	Máx
CL_{Cr} CG	50,44 \pm 28,96	57,41	9,44	132,51
CL_{Cr} CG PCI	47,13 \pm 27,79	58,96	12,65	119,09
CL_{Cr} Jelliffe	47,63 \pm 28,51	59,86	12,12	122,22

Aplicando o teste ANOVA, entre os valores calculados pelos três métodos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

Verificamos a existência de uma correlação muito forte entre a CL_{Cr} CG e a CL_{Cr} CG PCI ($r=0,91$). Havendo uma correlação forte entre a CL_{Cr} CG e CL_{Cr} Jelliffe ($r=0,79$) e entre CL_{Cr} Jelliffe e CL_{Cr} CG PCI ($r=0,87$).

✓ Avaliação dos parâmetros cinéticos da nossa população por diferentes métodos

Calculados os valores da CL_{Cr} necessários para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos, passou-se à determinação do V_d e da CL_{digoxina} . Para isso, com recurso ao programa PKS e aos métodos de Jusko e de Tozer, calculamos o V_d para a nossa população (Tabela R3). Os resultados obtidos para o V_d pelos diferentes métodos podem ser observados na Tabela R3.

Tabela R3 - Valores de V_d calculados pelos diferentes métodos, em Litros.

Doente n°	V_d PKS	V_d Jusko	V_d Tozer
1	-	228,02	236,68
2	-	336,23	374,60
3	-	276,95	291,91
4	-	272,34	319,53
6	-	370,11	393,53
8	-	265,12	318,69
18	-	288,87	319,53
22	196,96	283,09	319,53
23	35,63	-	-
24	52,93	254,97	319,69
25	-	273,16	319,53
26	289,85	343,12	374,60
27	136,94	353,06	374,60
28	137,34	307,84	315,84
29	19,52	290,96	315,84
30	131,12	283,04	291,91
31	-	291,57	315,84
32	206,31	370,11	393,53
37	247,77	288,37	319,53
39	596,74	306,89	333,77
40	193,81	239,67	293,34
41	81,19	247,40	293,34
42	524,25	215,52	264,29
43	-	224,30	264,29
44	76,26	255,99	264,29
45	546,17	299,84	283,20
47	-	350,45	363,55
48	171,64	351,38	363,55

Tabela R3 - Valores de V_d calculados pelos diferentes métodos, em Litros (continuação).

Doente n°	V_dPKS	V_dJusko	V_dTozer
49	549,50	320,80	363,55
50	-	334,32	363,65
51	185,68	356,20	363,65
52	72,75	271,99	280,86
54	-	293,77	319,53
56	-	319,87	345,72
58	-	282,71	346,98
61	85,32	363,83	375,42
62	-	225,40	264,29
65	-	331,42	396,69
69	234,15	331,72	345,72
70	-	232,79	280,86
71	38,62	302,59	321,81
73	-	312,00	345,72
77	-	261,05	297,44
79	286,01	259,01	293,34
80	-	407,07	405,30
84	-	270,07	319,53
88	171,78	282,07	318,54
89	344,47	-	-
90	-	-	-
91	-	375,81	375,42
92	48,14	322,63	345,72
93	-	300,52	319,53
94	-	288,66	308,48
96	748,45	307,56	333,77
97	102,68	252,65	264,29
98	106,82	270,83	280,86
99	55,52	332,51	345,72
100	-	369,65	387,56
101	193,78	384,87	387,56
102	-	400,17	405,30
103	89,04	403,18	405,30
104	592,60	385,08	405,30
105	-	234,37	256,07
106	508,27	236,08	256,07
107	-	299,24	308,48
109	104,24	277,58	319,53
112	-	368,07	375,42
113	36,80	369,32	375,42
114	478,95	379,23	375,42
117	214,60	322,73	396,69
118	88,44	330,09	396,69
119	65,03	326,05	396,69

Tabela R3 - Valores de V_d calculados pelos diferentes métodos, em Litros (continuação).

Doente nº	V_d PKS	V_d Jusko	V_d Tozer
120	300,45	308,26	364,18
122	-	237,48	264,29
123	7,93	243,44	264,29
124	109,18	245,45	264,29
125	65,42	248,84	264,29
126	159,44	226,30	264,29

O valor de V_d mínimo, máximo, a média \pm DP e o CV calculados para os diferentes métodos encontram-se na tabela seguinte.

Tabela R4 - Valores mínimos, máximos, média \pm DP e CV dos V_d calculados.

V_d (L)	Média \pm DP	CV (%)	Min	Máx
V_d PKS	210,40 \pm 184,21	87,55	7,93	784,45
V_d Jusko	290,69 \pm 76,03	26,16	224,30	407,07
V_d Tozer	316,59 \pm 78,09	24,67	236,68	405,30

Verificando-se pelo teste ANOVA que existem diferenças estatisticamente significativas entre os vários V_d calculados. Observamos a inexistência de correlação entre os V_d calculados através do PKS e os V_d calculados pelo método de Jusko e de Tozer, mas em contrapartida a existência de uma correlação muito forte entre os V_d determinados pelo método de Jusko e Tozer ($r=0,92$).

Ao analisarmos a ligação do **PCI** com o V_d da digoxina determinado pelos diferentes métodos, obtivemos uma correlação moderada com o V_d determinado pelo método de Jusko e forte com o de Tozer, como se ilustra na Figura R5. Não havendo correlação entre V_d calculado através do PKS e o **PCI**.

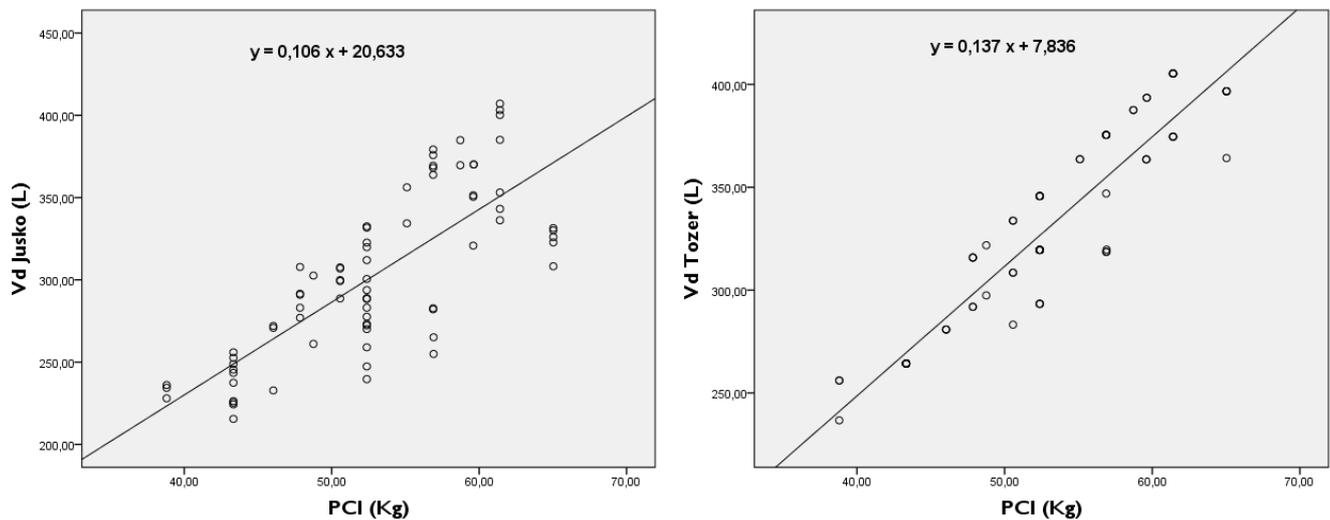


Figura R5 - Representação gráfica das correlações existentes entre o **PCI** e o V_d Jusko ($r=0,78$) e o V_d Tozer ($r=0,93$), com $p<0,01$.

No que diz respeito à **altura**, verificamos também uma correlação moderada com o V_d determinado pelo método de Jusko e o de Tozer, como se ilustra na Figura R6. Não existindo novamente correlação entre V_d calculado através do PKS e a altura.

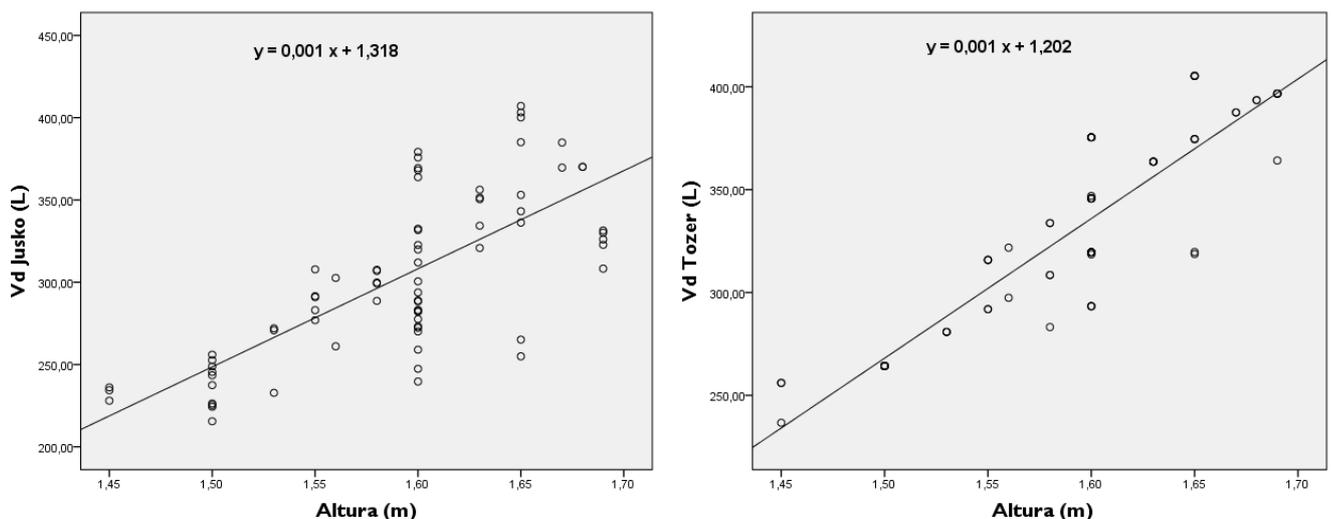


Figura R6 - Representação gráfica das correlações existentes entre a altura e o de V_d Jusko ($r=0,73$) e com o V_d Tozer ($r=0,89$), com $p<0,01$.

A CL_{Cr} calculada por qualquer um dos métodos apresenta uma correlação forte com o V_d Jusko e moderada com o V_d Tozer, não existindo correlação com o V_d do PKS (Figura R7).

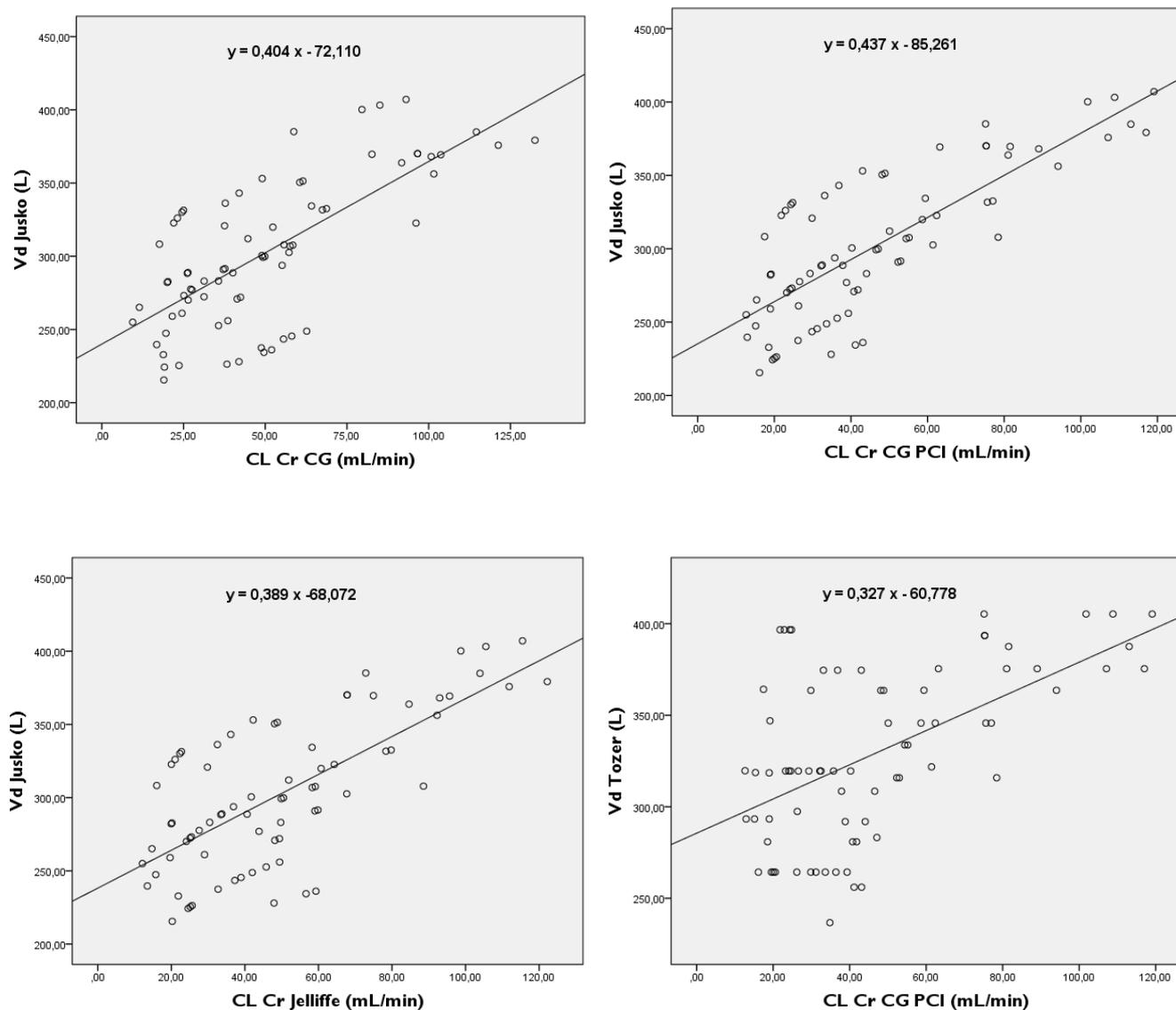


Figura R7 - Representação gráfica das correlações existentes entre o V_d Jusko e a CL_{Cr} CG ($r=0,71$), V_d Jusko e a CL_{Cr} CG PCI ($r=0,79$), V_d Jusko e a CL_{Cr} Jelliffe ($r=0,71$) e entre o V_d Tozer e a CL_{Cr} CG PCI ($r=0,55$), com $p<0,01$.

Para o cálculo da CL_{digoxina} recorreremos ao programa PKS e aos métodos de Sheiner, de Koup e de Konishi.

Os resultados obtidos para a CL_{digoxina} pelos diferentes métodos podem ser observados na Tabela R5.

Tabela R5 - Valores de CL_{digoxina} calculados pelos diferentes métodos, em mL/min.

Doente nº	$CL_{\text{digoxina}}^{\text{PKS}}$	$CL_{\text{digoxina}}^{\text{Sheiner}}$	$CL_{\text{digoxina}}^{\text{Koup}}$	$CL_{\text{digoxina}}^{\text{Konishi}}$
1	-	36,12	45,61	97,53
2	-	79,10	72,18	188,70
3	-	42,10	52,64	28,74
4	-	39,36	1,80	81,89
6	-	70,41	92,10	103,33
8	-	29,23	31,82	48,22
18	-	39,44	47,80	72,94
22	11,79	37,24	44,56	25,60
23	13,18	-	-	23,72
24	13,66	27,37	29,07	38,75
25	-	33,97	39,73	68,08
26	24,56	82,36	76,33	163,77
27	8,40	87,80	83,27	114,21
28	1,38	69,00	92,38	48,76
29	1,88	51,24	66,14	29,32
30	3,64	45,65	57,89	1,24
31	-	51,72	66,85	61,78
32	12,42	70,41	92,10	184,68
37	9,34	39,24	47,51	74,19
39	12,98	53,69	69,21	89,48
40	16,85	26,08	28,07	43,40
41	15,80	27,58	30,28	74,19
42	16,75	48,05	41,03	94,35
43	-	27,61	31,14	84,27
44	13,50	41,16	52,16	147,12
45	11,72	48,71	61,87	87,68
47	-	55,59	70,22	102,12
48	6,66	56,16	71,06	33,26
49	48,97	41,92	50,02	131,52
50	-	58,46	75,36	149,66
51	19,65	82,00	110,14	180,83
52	19,26	70,63	68,54	108,50
54	-	41,50	50,85	52,61
58	-	33,10	37,53	104,58
61	18,49	79,20	105,64	217,00
62	-	51,16	45,00	91,37

Tabela R5 - Valores de CL_{digoxina} calculados pelos diferentes métodos, em mL/min (continuação).

Doente n°	CL_{digoxina} PKS	CL_{digoxina} Sheiner	CL_{digoxina} Koup	CL_{digoxina} Konishi
65	-	39,96	46,05	41,73
69	4,75	68,81	91,19	133,54
70	-	52,18	45,03	90,42
71	4,38	57,51	75,22	58,26
73	-	51,39	65,45	111,28
77	-	33,80	40,20	34,44
79	0,02	30,15	34,08	50,17
80	-	109,32	149,24	234,59
84	-	33,06	38,38	67,29
88	23,70	32,94	37,30	96,44
89	16,87	-	-	149,66
90	-	-	-	104,58
91	-	98,68	134,42	160,74
92	1,70	59,54	77,50	109,87
93	-	44,70	55,58	102,12
94	-	42,42	52,57	60,70
96	55,71	54,22	69,99	4,82
97	14,08	39,17	49,21	97,53
98	20,80	69,80	67,48	177,14
99	1,04	69,74	92,56	79,63
100	-	74,62	98,51	76,14
101	9,03	96,00	130,09	137,78
102	-	96,38	130,12	64,30
103	4,22	101,64	137,88	95,38
104	13,00	76,42	100,64	104,58
105	-	40,36	51,88	60,70
106	13,06	41,68	53,82	122,25
107	-	48,33	61,29	231,47
109	15,71	35,36	41,78	55,64
112	-	123,37	130,70	125,80
113	5,73	125,60	133,55	82,67
114	6,59	106,09	145,36	217,00
117	15,07	37,72	42,73	42,97
118	13,33	39,60	45,52	49,32
119	9,66	38,55	43,96	32,88
120	18,21	34,47	37,93	47,17
122	-	32,05	38,69	165,33
123	6,07	34,53	42,35	48,36
124	5,27	35,45	43,72	83,46
125	5,98	37,11	46,13	114,21
126	5,86	28,21	33,02	135,63

O valor de CL_{digoxina} mínimo, máximo, a média \pm DP e o CV calculados para os diferentes métodos encontram-se na tabela seguinte.

Tabela R6 - Valores mínimos, máximos e média \pm DP da CL_{digoxina} calculados.

CL_{digoxina} (mL/min)	Média \pm DP	CV (%)	Min	Máx
CL PKS	12,84 \pm 10,47	81,54	0,02	55,71
CL Sheiner	52,60 \pm 25,75	48,95	26,08	125,60
CL Koup	63,12 \pm 33,84	53,61	1,80	149,24
CL Konishi	95,05 \pm 52,61	55,35	1,24	234,59

Verificamos a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as CL_{digoxina} calculadas pelos diferentes métodos. Ao analisar as correlações existentes entre as CL_{digoxina} determinadas pelos diferentes métodos considerados neste estudo, verificamos que a relação entre as CL_{digoxina} determinadas pelo método de PKS e as de Sheiner, Koup e Konishi apresentam uma relação muito baixa. No entanto, existe uma relação muito forte entre a CL_{digoxina} obtida segundo Sheiner e Koup ($r=0,95$), e uma relação moderada do método de Konishi com o de Sheiner ($r=0,49$) e o de Koup ($r=0,49$), com $p<0,01$.

No que diz respeito ao PCI e à altura, verificamos uma baixa correlação com a CL_{digoxina} determinada pelo método de Sheiner e de Koup, não havendo mesmo correlação para o método de Konishi e para o PKS.

Verificamos a inexistência de correlação entre a CL_{digoxina} calculada pelo PKS e a CL_{Cr} . Da avaliação da relação entre a CL_{digoxina} com a CL_{Cr} , calculadas pelos diferentes métodos, constata-se que há correlações com forças muito variáveis.

Assim, a correlação apresentada pela CL_{digoxina} de Koup é muito forte com a CL_{Cr} obtida por CG PCI ($r=0,95$) e Jelliffe ($r=0,94$) (Figura R8), sendo apenas forte com o método de CG ($r=0,88$), com $p<0,01$.

Já a CL_{digoxina} de Sheiner apresenta uma relação forte com a CL_{Cr} calculada pelo método de CG ($r=0,81$), CG PCI ($r=0,85$) e Jelliffe ($r=0,85$), $p<0,01$, como se verifica na Figura R9.

E só encontramos uma relação moderada para a relação da CL_{digoxina} calculada pelo método de Konishi e a CL_{Cr} CG ($r=0,53$), com $p<0,01$.

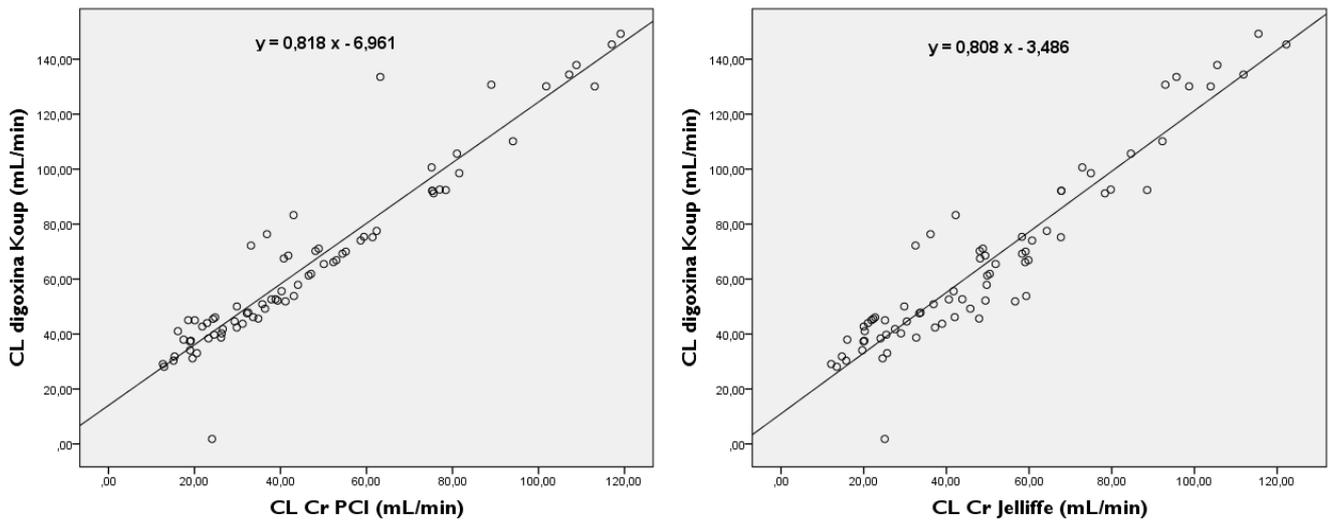


Figura R8 - Representação gráfica das correlações existentes entre a CL_{digoxina} de Koup e a CL_{Cr} CG PCI ($r=0,95$) e a CL_{Cr} Jelliffe ($r=0,94$), $p<0,01$.

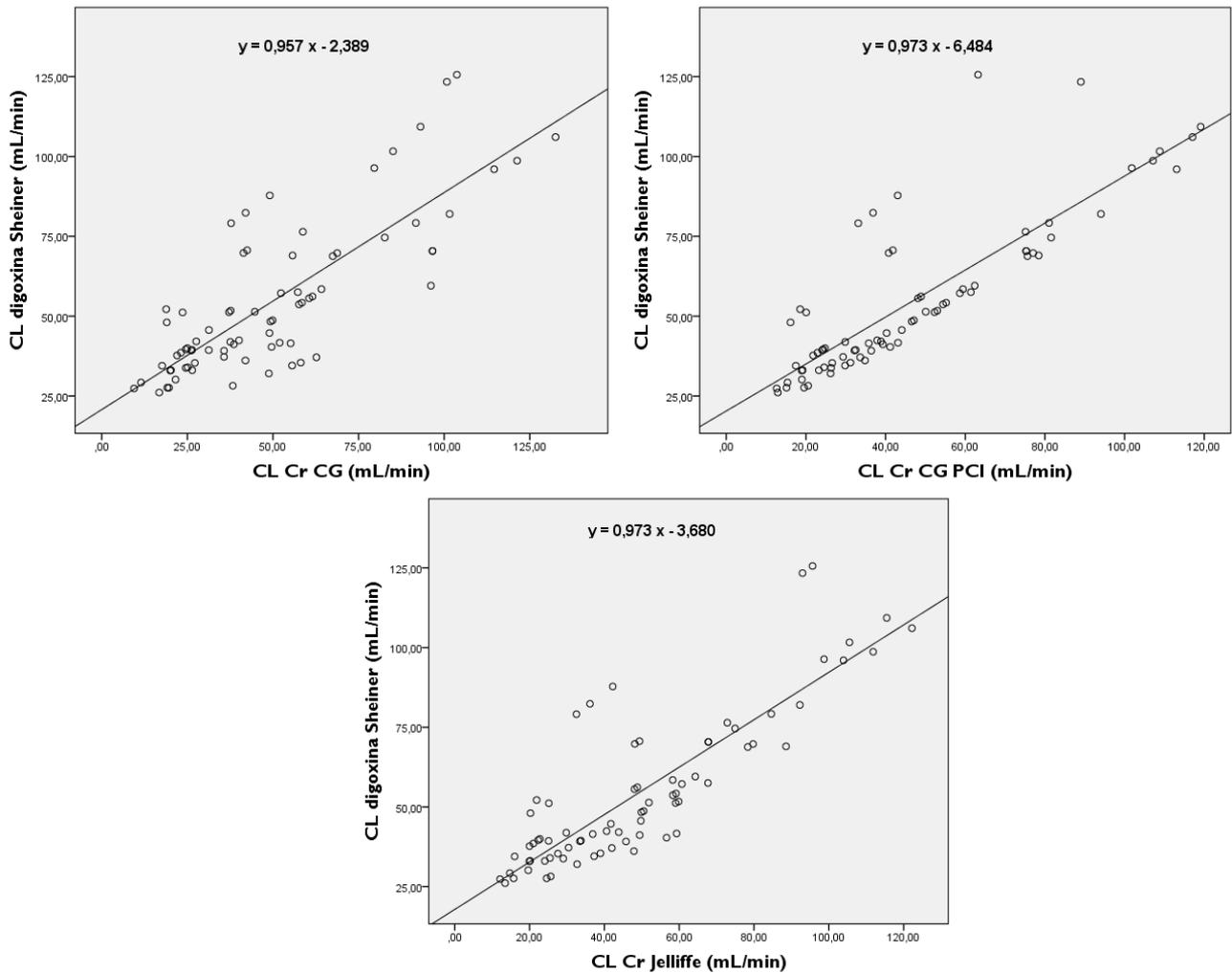


Figura R9 - Representação gráfica das correlações existentes entre a CL_{digoxina} de Sheiner e a CL_{Cr} obtida por CG ($r=0,81$), CG PCI ($r=0,85$) e Jelliffe ($r=0,85$), $p<0,01$.

De salientar que só a CL_{digoxina} calculada pelo método de Konishi mostrou uma relação moderada com a concentração de digoxina observada nos nossos doentes ($r=0,56$), com $p<0,05$.

Testamos a correlação existente entre o coeficiente CL_{digoxina} Konishi / CL_{Cr} CG PCI e a CL_{Cr} CG PCI, no sentido de averiguar em que medida a variação da interindividualidade, excluindo a dependente da função renal, influencia a CL_{digoxina} (Figura R10).

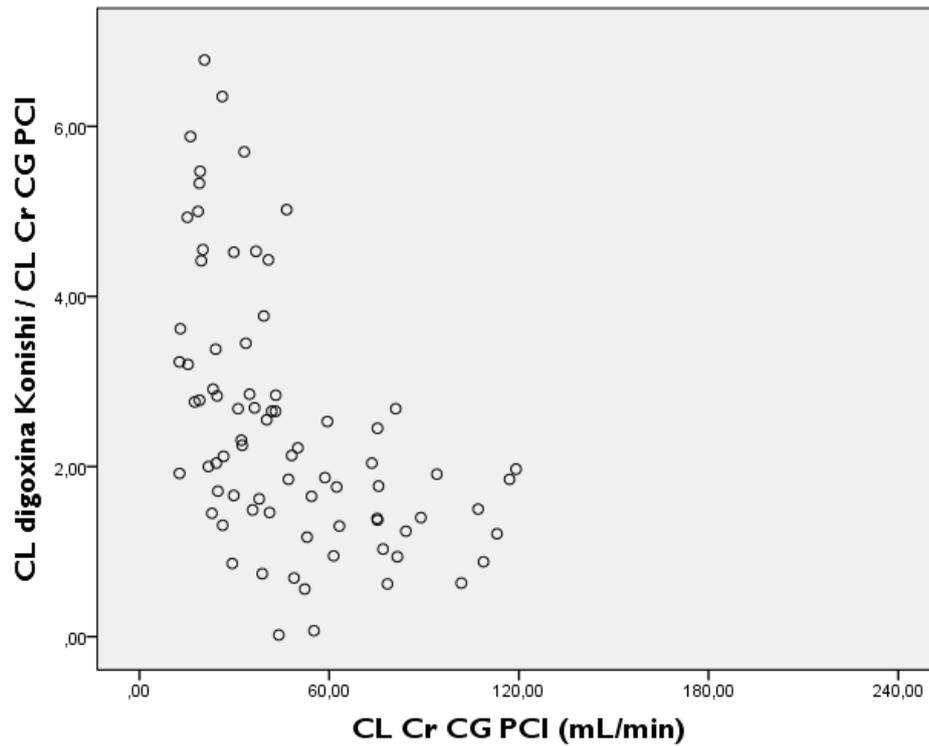


Figura R10 - Representação gráfica da correlação entre a CL_{digoxina} Konishi/ CL_{Cr} CG PCI e a CL_{Cr} CG PCI ($R^2=0,26$).

✓ Avaliação e validação dos parâmetros cinéticos da nossa população pelo PKS

Após esta análise e com os parâmetros cinéticos obtidos pelo método de PKS referentes aos 26 doentes em estudo e anteriormente já descritos, passou-se à validação desses resultados. Para isso foram constituídos dois grupos. O grupo I com os 26 doentes para os quais dispunhamos no mínimo de 2 concentrações séricas de digoxina (n= 78 doseamentos) que permitiram calcular os parâmetros cinéticos e que denominamos por população de avaliação e o grupo II com 24 doentes para os quais dispunhamos apenas de um valor de concentração sérica de digoxina (n= 24 doseamentos), constituindo a nossa população de validação. As características demográficas para os dois sub-grupos encontram-se na Tabela R7. Os parâmetros farmacocinéticos calculados para os dois sub-grupos podem ser vistos na Tabela R8.

Tabela R7 - Características demográficas da população para os dois sub-grupos de doentes criados.

	Grupo I (N-26)	Grupo II (N-24)
	Média±DP	Média±DP
Idade, anos	78,56 ± 10,98	77,08 ± 15,63
Peso, Kg	64,09 ± 14,58	63,74 ± 13,81
PCI, Kg	52,97 ± 6,82	54,40 ± 7,59
Altura, m	1,59 ± 0,06	1,60 ± 0,08
Cr _{sérica} (mg/dL)	1,29 ± 0,75	1,22 ± 0,41

Tabela R8 - Parâmetros cinéticos da digoxina para os dois sub-grupos de doentes.

	Grupo I (N-26)		Grupo II (N-24)	
	V _d (L)	CL _{digoxina} (mL/min)	V _d (L)	CL _{digoxina} (mL/min)
Média	210,40	12,84	192,88	10,88
IC _{95%}	[155,09;265,71]	[9,70;15,99]	[172,10;213,66]	[9,75;12,01]
DP	186,25	10,59	49,21	2,68
CV	88,52%	82,48%	25,51%	24,63%
Intervalo	7,93-784,45	0,02-55,71	64,28-303,18	5,85-15,37

Através do teste t de student verificamos a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os V_d do grupo I e do grupo II e entre CL_{digoxina} do grupo I e do grupo II.

✓ Validação dos parâmetros cinéticos obtidos

Com base no esquema posológico da digoxina observado para cada um dos doentes do grupo II, determinaram-se as concentrações previstas de digoxina de acordo com os parâmetros cinéticos iniciais do PKS (parâmetros cinéticos I) e os da nossa população (parâmetros cinéticos II) (Tabela R9).

Tabela R9 - Concentrações séricas de digoxina observadas e previstas, em ng/mL.

Doente	Concentrações Observadas	Concentrações previstas	
		Parâmetros cinéticos I	Parâmetros cinéticos II
5	2,38	2,34	2,66
7	1,34	1,10	1,25
9	1,15	0,62	0,66
11	1,56	1,32	1,52
12	0,92	0,44	1,03
13	1,04	0,57	0,61
14	0,70	1,15	1,32
20	1,04	0,78	0,86
36	1,84	0,99	1,12
38	2,32	1,32	1,49
46	0,48	0,60	0,72
55	0,53	0,90	0,99
57	0,87	2,04	2,04
60	1,14	0,79	0,86
65	1,04	0,53	0,63
66	1,88	0,86	0,93
72	1,27	0,41	0,43
81	1,51	1,26	1,44
82	1,03	0,95	1,07
83	1,91	1,24	1,42
85	0,74	0,88	0,96
93	0,85	1,00	1,12
96	0,99	0,90	0,99
111	0,82	0,72	0,76

Ao fazer-se a avaliação da exatidão e precisão da predição das concentrações previstas para os parâmetros cinéticos I e II através do EM, EQM e REQM, e respectivos intervalos de confiança a 95% obtivemos os resultados que constam da Tabela R10.

Tabela R10 - Capacidade preditiva das concentrações séricas de digoxina.

	Parâmetros cinéticos I	Parâmetros cinéticos II
EM ng/mL	-0,24	-0,10
IC 95%	[-0,45; -0,02]	[-0,31;0,11]
EQM ng/mL ²	0,30	0,25
IC 95%	[0,13; 0,46]	[0,10;0,40]
REQM ng/mL	0,55	0,50

Verifica-se que a capacidade preditiva absoluta dos parâmetros cinéticos II é melhor do que a dos parâmetros cinéticos I, apresentando no seu conjunto valores de EM, EQM e REQM inferiores. Em qualquer dos casos, há uma subestimação dos valores das concentrações.

4.3. Análise da capacidade preditiva de métodos bibliográficos

Foram determinadas as concentrações séricas previstas de digoxina através dos métodos de Jelliffe, de Sheiner, de Koup e de Konishi. Os resultados obtidos pelos diferentes métodos podem ser observados na Tabela MM7.

Na tabela seguinte apresentamos os valores da média \pm DP, do coeficiente de variação, as concentrações mínimas e máximas, observadas e previstas pelos diferentes métodos.

Tabela R11 - Concentrações séricas de digoxina mínimas, máximas, média \pm DP observadas e previstas pelos 4 métodos.

C _{SS} (ng/mL)	Média \pm DP	CV (%)	Min	Máx
C _{SS} observada	1,19 \pm 0,66	55,46	0,30	3,60
C _{SS} Jelliffe	1,66 \pm 0,91	54,82	0,60	4,40
C _{SS} Sheiner	1,25 \pm 0,70	56,00	0,30	3,60
C _{SS} Koup	1,06 \pm 0,62	58,49	0,30	3,10
C _{SS} Konishi	1,15 \pm 0,65	56,52	0,02	3,70

Aplicando o teste ANOVA, verificamos a existência de diferenças significativas entre as concentrações séricas obtidas pelos diferentes métodos ($p > 0,05$).

✓ Correlação entre concentrações séricas observadas e previstas

Com o objetivo de avaliar a capacidade preditiva dos diferentes métodos recorreremos a uma análise de regressão linear para verificar a intensidade de correlação entre as concentrações séricas de digoxina observadas e as concentrações previstas, as quais se encontram na Figura RII. Aplicando o teste ANOVA verificamos a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes concentrações ($p < 0,05$). Analisando a figura verificamos que a correlação mais forte ocorre entre a concentração observada e a concentração prevista através do método de Sheiner ($r = 0,63$). Embora com resultados muito próximos para os métodos de Koup ($r = 0,59$) e Konishi ($r = 0,56$), verificando-se uma menor correlação com a concentração determinada pelo método de Jelliffe ($r = 0,47$).

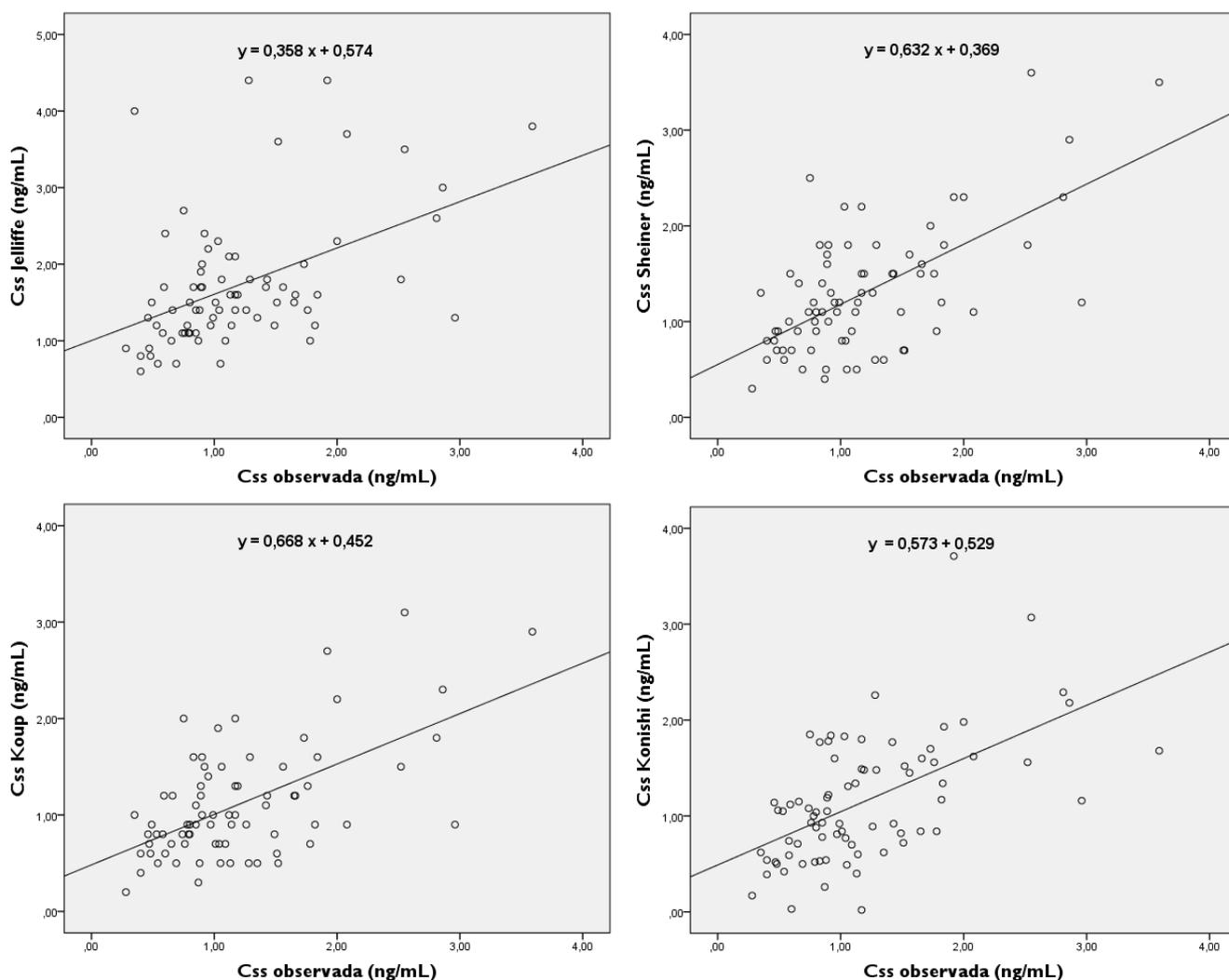


Figura RII - Correlação entre as concentrações séricas previstas (C_{prev}) e as concentrações séricas observadas (C_{cobs}) para os métodos de Jelliffe ($r = 0,47$), Sheiner ($r = 0,63$), Koup ($r = 0,59$) e Konishi ($r = 0,56$), $p < 0,01$.

✓ Capacidade preditiva absoluta

Os valores de EM, EAM, EQM e REQM das concentrações séricas e dos respectivos intervalos de confiança de 95% para os diferentes métodos testados encontram-se descritos na Tabela R12.

Relativamente à exatidão dos métodos (valor de EM) obtivemos dois positivos (Jelliffe e Sheiner), o que indica uma tendência para a sobre-avaliação das concentrações e os outros dois (Koup e Konishi) uma sub-avaliação (Figura R12).

Em relação à exatidão o pior foi o de Jelliffe, com os outros três a apresentarem os valores mais baixos de EM absoluto e praticamente sobreponíveis. No que se refere aos valores de EQM encontrados para cada um dos métodos, verificamos que os melhores são o de Koup e Konishi, seguido pelo de Sheiner praticamente com o mesmo valor, sendo o pior o de Jelliffe (Figura R13).

Tabela R12 - Capacidade preditiva das concentrações séricas de digoxina de cada método avaliado pelo erro de predição (n= 78).

Método	EM ng/mL	EQM ng/mL ²	REQM ng/mL
Jelliffe	0,47	0,95	0,97
IC 95%	[0,28;0,66]	[0,48;1,42]	
Sheiner	0,06	0,38	0,62
IC 95%	[-0,08;0,20]	[0,23;0,52]	
Koup	-0,12	0,37	0,61
IC 95%	[-0,26;0,01]	[0,22;0,52]	
Konishi	-0,04	0,37	0,61
IC 95%	[-0,18;0,10]	[0,22;0,53]	

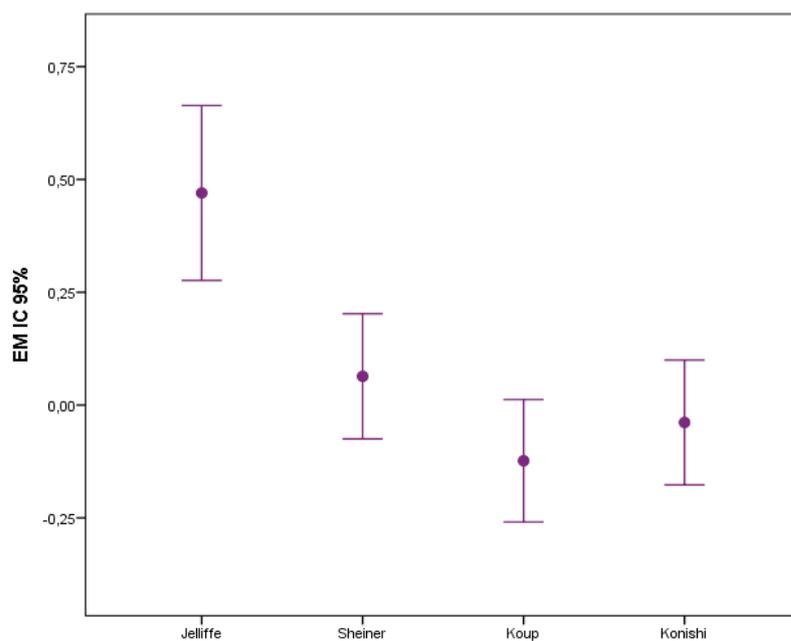


Figura R12 - Capacidade preditiva (exatidão) avaliada pelo EM e respectivo intervalo de confiança a 95% (representado pelos extremos das barras). Em todos os casos $p < 0,05$ por comparação com zero (*t-student*).

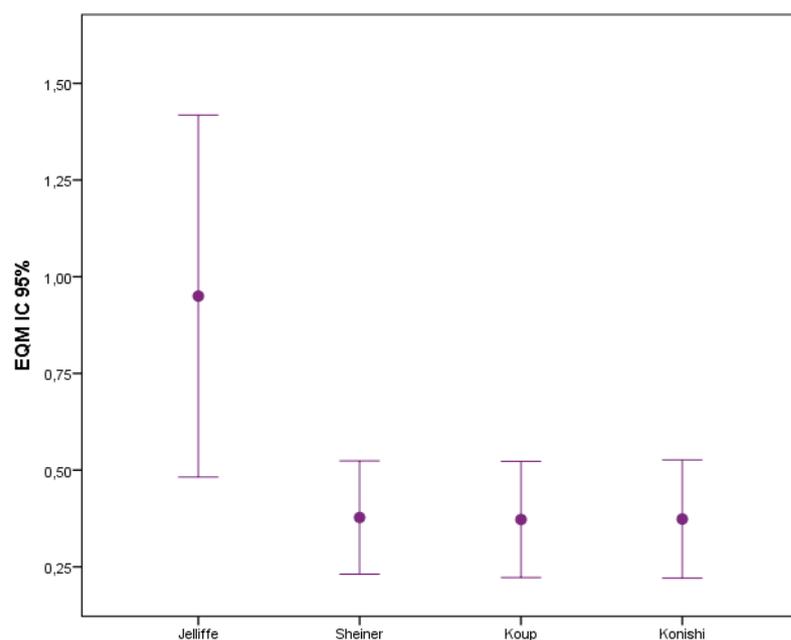


Figura R13 - Capacidade preditiva (precisão) avaliada pelo EQM e respectivo intervalo de confiança a 95% (representado pelos extremos das barras). Em todos os casos $p < 0,05$ por comparação com zero (*t-student*).

✓ Capacidade preditiva relativa

A capacidade preditiva relativa foi avaliada por comparação entre os grupos no sentido de avaliar e posteriormente escolher aquele que apresentaria maiores vantagens na prática clínica. Tendo sido o método de Konishi aquele que apresentou melhores resultados, logo seguido pelo de Koup no que respeita à exatidão e precisão foram escolhidos para servirem como métodos de referência na comparação com os restantes três conjuntos de parâmetros. Uma vez, que os resultados entre os dois não eram muito diferentes (Tabela R13 e R14).

Tabela R13 - Análise comparativa da exatidão (ΔEM) e da precisão (ΔEQM) dos métodos de Jelliffe, Sheiner, e Koup relativamente ao método de Konishi.

	Jelliffe	Sheiner	Koup
ΔEM	-0,51	-0,10	-0,08
	[-0,66;-0,36]	[-0,22;0,01]	[-0,01;0,18]
ΔEQM	-0,58	0,00	0,00
	[-1,02;-0,13]	[-0,15;0,15]	[-0,15;0,15]

Tabela R14 - Análise comparativa da exatidão (ΔEM) e da precisão (ΔEQM) dos métodos de Jelliffe, Sheiner, e Konishi relativamente ao método de Koup.

	Jelliffe	Sheiner	Konishi
ΔEM	-0,59	-0,19	-0,08
	[-0,75;-0,43]	[-0,23;-0,15]	[-0,18;0,01]
ΔEQM	0,58	-0,01	0,00
	[0,14;1,02]	[-0,07;0,08]	[-0,15;0,15]

✓ Aceitabilidade clínica

A aceitabilidade clínica revelada pelos métodos, de acordo com o nível de erro aceitável definido ($\leq 0,375$ ng/mL) encontra-se representada nas Figura R14.

O método de Konishi é aquele que apresenta um melhor perfil de aceitabilidade clínica, seguido pelo de Koup e Sheiner. Todavia, a aceitabilidade clínica de todos eles não é a desejável, uma vez que apresentam erros inaceitáveis da ordem dos 50%.

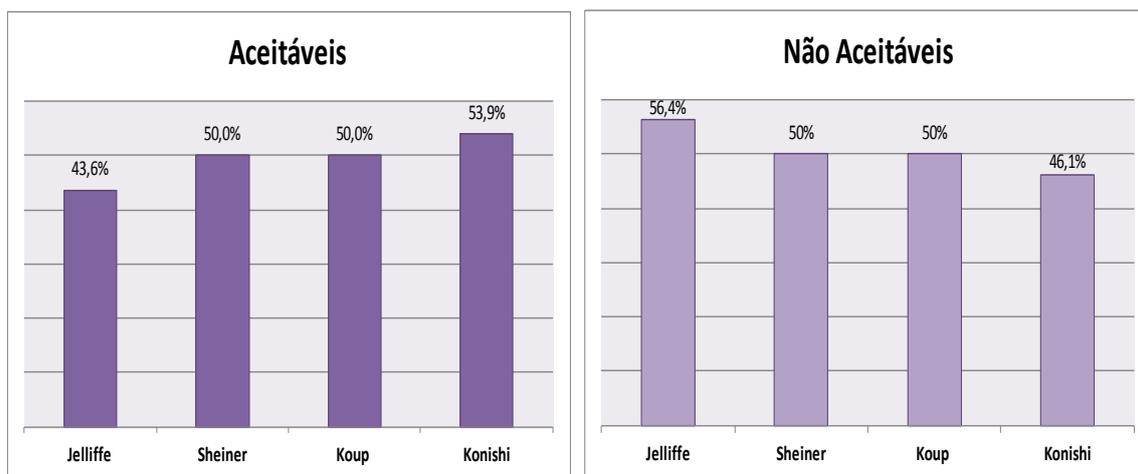


Figura R14 - Percentagem de erros aceitáveis e inaceitáveis para cada um dos métodos em estudo.

5. DISCUSSÃO

É unanimemente reconhecido que a monitorização da concentração sérica de certos fármacos pode ajudar a melhorar a eficácia clínica ao mesmo tempo que minimiza a toxicidade. Sobretudo com o enorme desenvolvimento nos últimos anos sobre os fenómenos de incorporação e disposição dos fármacos na prática clínica, que facilitou de sobremaneira a individualização posológica a partir dos dados provenientes da monitorização farmacoterapêutica. Inicia-se assim, uma nova forma de caracterização do perfil cinético dos fármacos em diversas subpopulações (Population Approach), incluindo a geriátrica (Sheiner, Beal, Rosenberg e Marathe, 1979).

Na realidade, a monitorização de fármacos na prática clínica, constitui uma atividade que se impôs facilmente no meio hospitalar e que tem como finalidade a otimização da resposta terapêutica aos tratamentos farmacológicos em determinadas circunstâncias.

Como já foi realçado ao longo desta dissertação, a população geriátrica constitui um grupo em relação ao qual a informação cinética é deficitária para muitos fármacos. Simultaneamente, os indivíduos pertencentes a este escalão etário apresentam uma grande variabilidade inter e intra-individual nos processos de disposição, o que aumenta e favorece o interesse do estudo da cinética populacional com vista à otimização posológica. Devido ao índice terapêutico estreito e à necessidade de tratamento a longo prazo, a determinação da concentração sérica de digoxina é recomendada de modo a maximizar os efeitos terapêuticos e evitar efeitos adversos, como náuseas, vômitos, distúrbios visuais e arritmias, em particular nesta população (Konishi et al., 2002).

5.1. Avaliação das concentrações séricas obtidas na monitorização da digoxina

A digoxina no tratamento da IC e da FA continua a ter um importante papel como adjuvante da terapêutica padrão, em estadios avançados da doença. Os resultados do ensaio RADIANCE mostram que a suspensão do tratamento com digoxina está na base do agravamento da IC, diminuição da capacidade funcional e dos índices de qualidade de vida dos doentes (Packer et al., 1993; Kjeldsen et al., 2002; Gheorghide et al., 2006; Hussain et al., 2006).

Ao mesmo tempo, verifica-se que a incidência e a prevalência da IC aumentam progressivamente com a idade. Tendo a idade da população aumentado nas últimas décadas, era expectável que a idade média dos doentes hospitalizados com IC subisse para os 75 anos, valor que está próximo da média de idades dos doentes do nosso estudo, 76 anos (Hanratty et al., 2000; Gheorghide et al., 2006).

A população do presente estudo é pois maioritariamente idosa, sendo que dos 1329 doentes que foram incluídos, 1120 (84,2%) têm mais de 65 anos, correspondendo portanto a mais de metade dos doseamentos realizados. Além disso, 20,5% destes doseamentos dizem respeito a doentes com uma idade igual ou superior a 85 anos, ou seja, pertencem à faixa etária dos grandes idosos (Zizza, Ellison e Wernette, 2009).

De acordo com os Critérios de Beers, a digoxina apresenta um grau de recomendação de utilização em idosos moderado, o que significa que deve ser utilizada com precaução nestes doentes, sendo útil desde que adequadamente monitorizada. Este facto deve-se não só às multimorbilidades da população idosa, mas também por ser uma população polimedicada, com um maior potencial para ocorrência de interações medicamentosas, aumentando a probabilidade de aparecimento de reações adversas e, conseqüentemente, um maior número de idas ao hospital (Gonzalez-Lopez e Tutor, 2011).

Verifica-se um número relativamente significativo de doseamentos de digoxina neste hospital, 2349 em 2 anos, respeitantes a 1329 doentes monitorizados sob terapêutica com digoxina, o que poderá significar que os clínicos estão alerta para a necessidade da monitorização terapêutica deste fármaco.

No que respeita à distribuição dos doseamentos por género, os resultados mostram que 52,4% foram efetuados em doentes do género masculino e os restantes 47,6% em doentes do género feminino, apresentando a população em estudo uma distribuição equitativa quanto ao género. Todavia, na maioria de outros estudos publicados foram incluídos mais doentes do género masculino do que do feminino, como por exemplo, no ensaio DIG, em que os indivíduos do género feminino representam apenas 22,0% da população. Este facto limita o conhecimento da utilização da digoxina nesta subpopulação (Garg, Gorlin, Smith e Yusuf, 1997; Rathore, Wang e Krumholz, 2002; Collins et al., 2003).

Quanto à distribuição das concentrações séricas de digoxina pela margem terapêutica considerada (0,8 – 2,0 ng/mL) evidencia-se que 52,2% das concentrações se encontram fora do nível de referência representando mais de metade do total de doseamentos (Gheorghide et al., 2006) (Sadray et al., 2003).

Em termos clínicos há todo o interesse em estabelecer a margem terapêutica da digoxina, em função da patologia de base que o doente apresenta. Assim, segundo alguns estudos a margem terapêutica a considerar na IC deve ser 0,5-0,9 ng/mL, isto porque se verificou que os doentes com disfunção ventricular esquerda não demonstram benefício terapêutico adicional com concentrações séricas de digoxina mais altas e, pelo contrário, apresentam um maior risco de toxicidade quando se atingem concentrações superiores a 1,2 ng/mL (de Denus et al., 2003; Sadray et al., 2003; Ahmed et al., 2006; Gheorghide et al., 2006; Rogers, Jones e Morris, 2010; Andrey et al., 2011).

Já o uso da digoxina na FA tem como objetivo controlar o ritmo, o que é conseguido através do bloqueio auriculoventricular, sendo necessário para isso concentrações séricas mais elevadas do fármaco (0,8 – 2,0 ng/mL), pelo que torna indispensável a monitorização farmacocinética de modo a reduzir a incidência de toxicidade (Jones e Morris, 2008).

Por outro lado, como referido anteriormente, outro fator a considerar no comportamento cinético deste medicamento é a idade dos doentes. Tendo este fármaco uma margem terapêutica tão estreita, só por si as alterações fisiológicas inerentes a uma idade avançada são um fator que pode aumentar a predisposição para um maior risco de intoxicação, devido ao declínio da função renal, diminuição da massa muscular e alterações dos potenciais elétricos verificados nesta faixa etária (González et al., 2003) (Tesfaye et al.).

O que se torna evidente neste estudo, ao verificar-se que a maioria dos doseamentos diz respeito a doentes idosos e que menos de metade estava dentro da margem terapêutica considerada, é que o uso da digoxina tem de ser ajustado individualmente de acordo com o peso, a altura e a função renal de cada doente. Ajustando a sua pauta posológica em função não só do efeito clínico desejado, mas também de acordo com a sua capacidade de distribuição e eliminação, evidenciados nas concentrações séricas medidas. Devendo também ser medidos em simultâneo e tidos em consideração, os níveis de potássio, os parâmetros da função renal e tiroideia (de Denus et al., 2003).

A avaliação dos pedidos de doseamento da concentração sérica de digoxina neste estudo mostra que a monitorização terapêutica da digoxina é uma prática frequente nos serviços de urgência (36,3%), cardiologia (24,7%) e medicina interna (21,9%).

Embora, o serviço de urgência seja o principal serviço requisitante, sendo responsável por 853 pedidos durante os anos de 2011 e 2012, o que representa 36,3% da totalidade de pedidos. Pedidos esses que constituem uma limitação deste estudo, uma vez que não conseguimos precisar com exatidão se a colheita da amostra foi feita de acordo com o protocolo instituído, isto é, se à data do doseamento já se tinha atingido o estado de equilíbrio estacionário e qual a hora da última toma. De facto, o principal motivo que leva à determinação da concentração sérica de digoxina no serviço de urgência está relacionado com a suspeita de intoxicação, tal como referem outros estudos (Sidwell et al., 2003). Assim, os doentes admitidos na urgência apresentavam alguma das seguintes queixas: dispneia, alterações gastrintestinais (vómitos, náuseas), vertigens, síncope e/ou alterações da visão. Tendo como medicação de base a digoxina, foram sujeitos a monitorização sérica para verificação dos níveis que eventualmente poderiam apresentar. Feita uma análise aos resultados dos doseamentos provenientes deste serviço, verificamos que dos 853 doseamentos efetuados, 176 (20,6%) são considerados níveis tóxicos e 302 (35,4%) infradosificados. No entanto, é preciso ter presente que devido ao estado geral e idade dos doentes, as colheitas carecem de exatidão no que se refere à hora da última toma.

De um modo geral, a colheita das amostras provenientes dos serviços de internamento, permite-nos afirmar com mais certeza que foi feita respeitando o protocolo instituído, isto é, 30 minutos antes da toma seguinte ou 8 horas após a última e após 7 a 14 dias do início do tratamento. Nos doentes internados, a monitorização terapêutica tem em vista a determinação do nível de digitalização.

Verificando-se no serviço de cardiologia uma taxa de toxicidade na ordem de 13,1% e infradosificação de 28,6%. Já no serviço de medicina interna verificou-se uma taxa de toxicidade de 17,6% e infradosificação de 29,4%. O que mostra a importância da monitorização terapêutica da digoxina na nossa população e na individualização posológica de forma a tornar o tratamento eficaz e seguro (Penkauskaite, Maciulaitis, Varanaviciene, Milvidaite e Tarutiene, 2009).

5.2. Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina

Como a grande variabilidade individual na disposição de fármacos com janelas terapêuticas estreitas é um dos grandes problemas na farmacocinética, assume importância clínica a identificação dos fatores que influenciam o seu comportamento farmacocinético (Konishi et al., 2002).

Este estudo teve por base uma amostra inicial de 52 doentes, para os quais dispunhamos de 126 doseamentos da concentração sérica de digoxina, tendo sido eliminados 48, com base na função renal e no estado de equilíbrio estacionário. Parte dos resultados por nós eliminados diziam respeito a doentes com insuficiência renal terminal e a concentrações séricas que não correspondiam ao estado de equilíbrio estacionário, para este facto contribuem a curta duração dos internamentos, que muitas vezes se devem a descompensação da IC com alta logo que reequilibrados e a dificuldade na confirmação do número de tomas decorrido até à data do doseamento.

A nossa amostra é constituída por 78 doseamentos correspondentes a 26 doentes, com um peso médio de 64,09 kilogramas, uma altura média de 1,59 metros e uma idade média de 78,56 anos (Tabela MM2).

Estamos perante uma população idosa o que era expetável uma vez que a idade da população tem aumentado nas últimas décadas, ao mesmo tempo que se verifica um aumento progressivo da incidência e da prevalência da IC com a idade (Hanratty et al., 2000).

Dada a recomendação de moderado para a utilização da digoxina no idoso, defendida por diferentes critérios de avaliação de regimes terapêuticos em geriatria, significa que este fármaco deve ser utilizado com precaução nestes doentes, sendo útil desde que adequadamente monitorizado (Gonzalez-Lopez et al., 2011).

Assim, verificamos que o esquema posológico mais frequente entre os nossos doentes é a toma diária de 0,125 mg de digoxina sem interrupção ao fim-de-semana. Havendo, contudo alguns doentes que ainda interrompem ao fim-de-semana (sábado e domingo), outros que interrompem um dia (domingo) e outros que tomam digoxina a cada 48 horas, como se ilustra na Figura R4. Os nossos resultados estão de acordo com os apresentados por Sadray, S. et al, ao contrário dos resultados encontrados por George, J. et al, em que o regime mais

frequente é a toma diária de digoxina com interrupção ao fim-de-semana (Sadray et al., 2003) (George et al., 2003).

Existe evidência científica de que a terapêutica farmacológica melhora o prognóstico da IC e da FA, deste modo a não adesão influencia de modo negativo o curso clínico da doença, sendo considerada um dos principais problemas nos doentes com estas patologias, o que pode conduzir a intoxicação ou inefetividade terapêutica. Entre os fatores que contribuem para a não adesão encontram-se: a regularidade da dose prescrita, o uso de diuréticos, a presença de CDI, o número de consultas médicas, a compreensão do tratamento prescrito e o número de comorbilidades (Kongkaew, Sakunrag e Jianmongkol, 2012).

Conhecendo o perfil cinético global da digoxina e atendendo ao tipo de doentes que constitui a nossa população, analisamos a influência que variáveis independentes de reconhecido interesse poderiam ter, pela informação intrínseca que possuem relativamente ao estado fisiológico do idoso, na tentativa de explicar a variabilidade e o próprio comportamento das nossas variáveis dependentes, neste caso, os parâmetros farmacocinéticos entretanto determinados.

Assim, tendo a CL_{digoxina} mostrado uma dependência linear da função renal, avaliamos a CL_{Cr} como um fator dominante na previsão da concentração sérica de digoxina (Konishi et al., 2002). Para isso, determinamos a CL_{Cr} recorrendo a três diferentes fórmulas, Cockcroft Gault com o peso corporal real, Cockcroft Gault com o PCI e Cockcroft Gault modificada também chamada fórmula de Jelliffe, e os resultados médios obtidos por qualquer uma delas, 50,44 mL/min para CL_{Cr} CG, 47,13 mL/min para CL_{Cr} CG PCI e 47,63 mL/min para CL_{Cr} Jelliffe, apresentam um coeficiente de variação considerável, que indica o desvio dos valores em relação à média. Havendo uma forte correlação entre os resultados das três fórmulas de cálculo da CL_{Cr} , ao mesmo tempo que verificamos a inexistência de diferenças estatisticamente significativas entre os 3 métodos, significa que as diferentes fórmulas determinam a CL_{Cr} de modo homogêneo.

De notar que os doentes idosos com disfunção renal são particularmente suscetíveis a concentrações elevadas de digoxina, com aumento da suscetibilidade à toxicidade cardíaca o que aumenta conseqüentemente o risco de mortalidade (Gonzalez-Lopez et al., 2011). Em média, a TFG diminui aproximadamente 10 mL/min a cada 10 anos a partir dos 40, sendo que por essa razão deve ter-se especial atenção a essa diminuição em doentes idosos e proceder aos ajustes necessários. É certo que a creatinina como indicador da função renal

no idoso não apresenta uma sensibilidade muito elevada, no entanto continua a ser o melhor marcador de que dispomos (Verbeeck e Musuamba, 2009; Bell et al., 2013).

✓ Avaliação dos parâmetros cinéticos da nossa população por diferentes métodos

A integração dos conceitos farmacocinéticos na monitorização farmacoterapêutica e na otimização de regimes posológicos constitui uma base científica na individualização posológica. O conhecimento dos processos cinéticos associados à utilização de um determinado fármaco, num grupo mais ou menos homogêneo de doentes, permite-nos proceder à caracterização dos seus parâmetros farmacocinéticos que por sua vez adquirem a designação de populacionais sempre e quando se pretenda inferir acerca do perfil cinético relativo a um doente cujas características demográficas, analíticas e clínicas se assemelhem às da população estudada. Desta forma, os parâmetros farmacocinéticos assim determinados podem contribuir para implementar com maior rigor, tanto na dosificação “*a priori*” como “*a posteriori*”, a individualização posológica (Sheiner et al., 1979).

Um dos objetivos deste trabalho foi a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina na nossa população. Após um estudo bibliográfico, foi possível verificar que estes parâmetros se encontram frequentemente relacionados com o género, o peso, a altura, a idade do doente, a etnia e a CL_{Cr} como anteriormente já foi referido, dependendo do autor e do desenho do estudo, o que aconselha vivamente a que se faça uma avaliação da sua capacidade preditiva na população e se avalie a sua implementação em programas de farmacocinética clínica e ajustes individuais.

Nesse sentido, procedeu-se à aplicação de um conjunto de métodos de cálculo de parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da literatura internacional (Tabela MM4) por forma a obter o V_d e a $CL_{digoxina}$ da nossa população. De notar que, qualquer um dos métodos, exceto o PKS, diferenciam as suas equações de acordo com o género.

No PKS os cálculos foram efetuados por regressão não linear, com assunção do modelo monocompartimental e cinética de eliminação linear, pelas razões já atrás mencionadas no Material e Métodos.

Os resultados obtidos para o V_d da digoxina (Tabela R3 e R4) pelos três métodos usados apresentam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Sendo o método de Tozer aquele que apresenta um volume mais elevado. Este método apenas tem em consideração o PCI calculado pela fórmula de Devine e a CL_{Cr} dividida em três grupos (< 20 ; $20-50$; > 50

mL/min). Doutro modo, Jusko entra em consideração com a CL_{Cr} individual, calculada pela fórmula de Jelliffe. Comparando estes resultados com os encontrados na bibliografia (Tabela MM3) verificamos que são bastante mais baixos que os considerados para os doentes com uma função renal normal, exceto os considerados no PKS. Assim, os nossos valores estão mais próximos dos atribuídos bibliograficamente aos doentes com IR, o que se pode dever ao facto da nossa população se encontrar numa faixa etária bastante elevada, estando internados a maioria por agudização da patologia cardíaca ou pulmonar.

O cálculo da CL_{digoxina} feito por quatro métodos (PKS, Sheiner, Koup e Konishi) apresentou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabela R5 e R6). Na realidade, o cálculo feito através do PKS apresentou valores para os parâmetros farmacocinéticos muito diferentes dos métodos bibliográficos. Talvez isto se prenda com o facto deste método ter em consideração as doses totais efetuadas por cada doente e as concentrações efetivamente observadas, para além da sua função renal. Enquanto Sheiner e Koup, só têm em consideração a CL_{Cr} calculada pelo método de Jelliffe e se o doente tem ou não ICC. Já Konishi, tem em consideração a dose diária de digoxina e a concentração observada naquele momento. Comparados estes resultados com os referenciados na bibliografia (Tabela MM3) verifica-se novamente que os nossos valores são muito menores.

Em todo o caso, os dados obtidos para os parâmetros farmacocinéticos da digoxina (V_d e CL_{digoxina}) apresentam uma elevada variabilidade com coeficientes de variação (CV) para os V_d calculados pelo PKS, método de Jusko e método de Tozer, de 87,55%, 26,16% e 24,67%, respetivamente. Sendo de facto a variação do V_d calculado pelo PKS demasiadamente elevada. Para a variação dos valores da CL_{digoxina} , o CV encontrado é igualmente elevado para todos os métodos, 81,54% quando determinada pelo PKS, 48,95% pelo método de Sheiner, 53,61% pelo método de Koup e 55,35% pelo método de Konishi. Estes valores fazem-nos supor que existem fatores determinantes da variação dentro desta população. Assim, após a determinação deste perfil cinético para a nossa população procedemos à análise da influência que as variáveis independentes tais como, a idade, o peso corporal, a altura e a CL_{Cr} podem ter na variabilidade e no próprio comportamento das variáveis dependentes, parâmetros farmacocinéticos por nós determinados, V_d e CL_{digoxina} .

E verificamos que os parâmetros farmacocinéticos obtidos para a digoxina não demonstraram ter qualquer relação com a idade dos doentes, o que se pode ficar a dever ao reduzido número de doentes incluídos no estudo e todos estarem dentro da mesma faixa etária - geriatria. Na realidade, se considerarmos a divisão desta faixa etária segundo a OMS

verificamos que temos metade dos 26 doentes com mais de 85 anos repartindo-se os restantes: 6 doentes entre os 76 e ao 85 anos e 7 doentes abaixo dos 76 anos, o que significa que temos uma população maioritariamente distribuída entre idosos e grandes idosos. Não tendo sido possível encontrar diferenças entre esses subgrupos, talvez devido à reduzida dimensão da amostra.

Na realidade estes resultados também foram descritos em estudos anteriores, como o de Shaker et al e o de Ferrari et al, que demonstraram não haver correlação entre a idade e a concentração sérica de digoxina. Enquanto que Rich et al. observou que as concentrações médias de digoxina tendem a ser mais elevadas em doentes mais velhos, apesar de um declínio na concentração média relacionado com a idade (Shaker et al., 2013).

Já o PCI e a altura apresentaram uma correlação moderada com o métodos de Jusko ($r=0,78$ e $r=0,73$) e forte com o V_d calculado através do método de Tozer ($r=0,93$ e $r=0,90$), uma vez que o V_d de Tozer depende sobretudo do PCI. O V_d encontrado pelo PKS não parece ser marcado significativamente por nenhum destes dois fatores.

Como seria de esperar a correlação da CL_{Cr} com o método de Jusko é forte, uma vez que divide logo à partida em 3 grupos os doentes de acordo com a CL_{Cr} apresentada. No entanto, estas relações mostram uma maior ou menor dependência em função da fórmula de cálculo utilizada para a CL_{Cr} . Mostrando-se sempre mais significativa quando se considera o PCI ($r=0,79$), o que não é de estranhar uma vez que a distribuição da digoxina se faz sobretudo no compartimento central. E é moderada com o método de Tozer ($r=0,55$), voltando a não apresentar correlação com os valores do PKS. Em termos bibliográficos não foram encontrados estudos que avaliassem este tipo de correlação.

Ao analisar as correlações existentes entre as CL_{digoxina} determinadas pelos diferentes métodos considerados neste estudo, verificamos que a relação entre as CL_{digoxina} determinadas pelo método de PKS e as de Sheiner, Koup e Konishi apresentam uma relação muito baixa. No entanto, existe uma relação muito forte entre a CL_{digoxina} obtida segundo Sheiner e Koup ($r= 0,95$), e uma relação moderada do método de Konishi com o de Sheiner ($r=0,49$) e o de Koup ($r=0,49$), com $p<0,01$.

Já no que diz respeito à influência de variáveis como o PCI e a altura, verificamos uma baixa correlação com a CL_{digoxina} determinada pelo método de Sheiner e de Koup, não havendo mesmo correlação para o método de Konishi, nem para o PKS.

Da avaliação da relação entre a CL_{digoxina} com a CL_{Cr} , calculadas pelos diferentes métodos, constata-se que há correlações com forças muito variáveis, verificando-se no entanto a inexistência de correlação com a CL_{digoxina} calculada pelo PKS .

Assim, a correlação apresentada pela CL_{digoxina} de Koup é muito forte com a CL_{Cr} obtida por CG PCI ($r=0,95$), e Jelliffe ($r=0,94$) (Figura R8), sendo apenas forte com o método de CG ($r=0,88$), com $p<0,01$. Já a CL_{digoxina} de Sheiner apresenta uma relação forte com a CL_{Cr} calculada pelo método de CG ($r=0,81$), CG PCI ($r=0,85$) e Jelliffe ($r=0,85$), $p<0,01$, como se verifica na Figura R9. E só encontramos uma relação moderada entre a CL_{digoxina} calculada pelo método de Konishi e a CL_{Cr} CG ($r=0,53$), com $p<0,01$.

De facto, face às correlações encontradas com a CL_{Cr} é possível concluir que a eliminação da digoxina é fortemente marcada pela capacidade de eliminação renal de cada indivíduo. É algo já esperado, apenas se confirma na nossa população e está de acordo com outros estudos publicados (Konishi et al., 2002; Vazquez-Hernandez et al., 2009; Gonzalez-Lopez et al., 2011; Muzzarelli et al., 2011; Zhao et al., 2014). No entanto, face à faixa etária do nosso estudo, a creatinina pode não ser o melhor marcador da função renal destes doentes, e assim a CL_{Cr} pode vir relativamente enviesada quanto à capacidade de avaliação da eliminação renal que cada um apresenta. O que pode justificar em parte a falta de correlação encontrada com a CL_{digoxina} calculada pelo PKS. Embora os estudos recentemente publicados sobre a avaliação da função renal no idoso mostrem como uma das mais fidedignas a fórmula de Cockcroft-Gault (Aymanns, Keller, Maus, Hartmann e Czock, 2010; Gonzalez-Lopez et al., 2011; Bell et al., 2013).

No sentido de averiguar em que medida a variação da interindividualidade, excluindo a dependente da função renal, influencia a CL_{digoxina} , testamos a correlação existente entre o coeficiente da razão entre a CL_{digoxina} obtida pelos diferentes métodos e CL_{Cr} por eles utilizada, com essa mesma CL_{Cr} .

Verificamos que apenas para o método de Konishi (Figura R10) existe uma relação ($R^2=0,26$), o que permite inferir que para uma CL_{Cr} inferior a 60 mL/min, a variabilidade interindividual da razão CL_{digoxina} Konishi / CL_{Cr} CG PCI aumenta significativamente, verificando-se também um aumento significativo na proporção relativa da CL não renal quando comparada com a CL_{digoxina} . Estes resultados estão de acordo com os obtidos por Gonzalez e Tutor e indicam *a priori* que os doentes com uma CL_{Cr} inferior a 60-70 mL/min apresentam outros fatores que claramente limitam uma correta predição das concentrações

ou doses de digoxina com base na função renal, isto é, na CL_{Cr} (Gonzalez-Lopez et al., 2011).

De salientar que só a CL_{digoxina} calculada pelo método de Konishi mostrou uma relação moderada com a concentração de digoxina observada nos nossos doentes ($r=0,56$), com $p<0,05$.

✓ Avaliação e validação dos parâmetros cinéticos da nossa população pelo PKS

No sentido de avaliar e validar os parâmetros cinéticos da nossa população calculados pelo PKS, constituímos dois grupos: o grupo I de avaliação constituído por 26 doentes e para os quais dispunhamos no mínimo de 2 doseamentos, num total de 78 e que estivemos a analisar anteriormente e o grupo II de validação constituído por 24 doentes e para os quais dispunhamos de 1 único doseamento, num total de 24.

Verificamos no que diz respeito às características demográficas dos dois grupos em estudo que são semelhantes, quanto à idade, peso, PCI, altura e $Cr_{\text{sérica}}$. (Tabela R7). Quanto aos parâmetros farmacocinéticos, V_d e CL_{digoxina} obtidos para a nossa população de validação, estes apresentam valores próximos dos parâmetros obtidos para a nossa população de avaliação (Tabela R8), apresentando todavia diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$). Já no que diz respeito ao CV, o grupo I apresenta um maior CV, o que indica uma maior variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos, melhorando significativamente os valores encontrados no grupo de validação (grupo II).

Analisando os parâmetros farmacocinéticos obtidos para cada um dos grupos, verificamos que os nossos valores não corroboram os valores obtidos por outros autores, encontrando-se abaixo, como se pode verificar na Tabela MM3.

Quando passamos à validação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos constatamos que a capacidade preditiva absoluta dos parâmetros cinéticos II é melhor do que a dos parâmetros cinéticos I (Tabela R10), apresentando no seu conjunto valores de EM, EQM e REQM inferiores. Em qualquer dos casos há uma subestimação dos valores das concentrações.

5.3. Análise da capacidade preditiva de métodos bibliográficos

Através de uma pesquisa bibliográfica foi possível verificar que Jelliffe, Sheiner, Koup e Jusko e Konishi desenvolveram métodos que permitem a predição das concentrações séricas e das doses de digoxina através de equações que têm em conta parâmetros analíticos determinados para cada doente. Assim, as concentrações observadas e previstas pelos diferentes métodos utilizados podem ser observadas na Tabela MM7 e na Figura R11, que após a aplicação do teste ANOVA, confirmam a existência de diferenças estatisticamente significativas entre elas.

✓ Correlação entre concentrações séricas observadas e previstas

Utilizando a análise de regressão linear procurou-se explorar a intensidade da correlação entre concentrações séricas previstas e observadas relativamente aos diferentes métodos considerados, sem que com isso se possa inferir acerca da sua exatidão e/ou precisão.

Analisando os valores de r de Pearson obtidos para as correlações efetuadas, verificamos que a mais forte ocorre entre as concentrações observadas e as previstas pelo método de Sheiner ($r=0,63$), seguido dos métodos de Koup ($r=0,59$), Konishi ($r=0,56$) e com Jelliffe bastante menos forte ($r=0,46$). Podendo as suas representações gráficas ser observadas na Figura R11, que mostra uma correlação positiva entre todas elas. A comparação destes resultados realça de forma clara a sobre estimação das concentrações séricas de digoxina previstas pelos métodos de Jelliffe, Sheiner, Koup e Konishi em relação às concentrações séricas de digoxina observadas.

Muzzarelli et al. ao efetuarem esta mesma avaliação, encontraram correlações entre as concentrações observadas na sua população e o método de Konishi ($r=0,48$), de Jelliffe ($r=0,12$) e de Koup ($r=0,28$), sendo estas relações bastante inferiores às determinadas no nosso estudo para os diferentes métodos (Muzzarelli et al., 2011).

O valor da correlação entre as concentrações observadas e as concentrações previstas pelo método de Konishi no nosso estudo ($r=0,56$) é igual ao encontrado por González-López e Tutor (Gonzalez-Lopez et al., 2011), mas por outro lado, é inferior ao valor encontrado por Zhao et al. ($r=0,66$) (Zhao et al., 2014) para este mesmo método.

✓ Capacidade preditiva absoluta

Deste modo, procedemos à análise da capacidade preditiva relativamente à dosificação de 4 métodos de otimização posológica baseados em parâmetros farmacocinéticos populacionais de digoxina provenientes de estudos realizados por outros autores.

A análise da capacidade preditiva absoluta foi feita com base nos valores encontrados de EM, EQM e REQM que podem ser observados na Tabela R12.

Os valores de EM resultantes do método de Jelliffe apresentam-se significativamente diferentes de zero, contrariando os obtidos para os métodos de Sheiner, Koup e de Konishi, o que se tornou evidente a partir dos intervalos de confiança a 95%.

O método de Jelliffe foi o que apresentou os maiores valores de EM e de EQM, ou seja, revelou ser o método menos exato e simultaneamente menos preciso. Estes dados podem dever-se ao facto deste método basear a predição da concentração sérica de digoxina num único parâmetro, o peso corporal real, não tendo em consideração nem a dose diária de digoxina nem a CL_{Cr} .

Ao contrário, o método de Konishi revela ser o mais exato e mais preciso, resultado evidenciado pelos valores de EM e de EQM, respetivamente. A equação que tem por base este método foi desenvolvida e testada para concentrações séricas de digoxina mais baixas, o que vai de encontro às novas guidelines que preconizam uma margem terapêutica para a digoxina de 0,4 – 1,0 ng/mL quando tratamos a IC, tornando-se assim mais preciso quando comparado com as equações anteriores (Muzzarelli et al., 2011). Todavia, não se distânciava muito de Koup estando os dois apenas um pouco distanciados de Sheiner.

Estes dois métodos (Konishi e Koup) apresentam uma tendência para a sub-estimação que poderá estar associada às características demográficas da população estudada por cada método não serem exatamente as mesmas da nossa população, sendo a população de Konishi asiática. Mas, em contrapartida os dois métodos mais antigos (Jelliffe e Sheiner) apresentam uma tendência marcada para a sobre-estimação. De uma forma geral, a idade destas populações bibliográficas são inferiores às apresentadas neste estudo.

✓ Capacidade preditiva relativa

No sentido de avaliar e posteriormente escolher o método mais vantajoso para a prática clínica foi avaliada a capacidade preditiva relativa por comparação entre os grupos. Assim, o método de Konishi foi aquele que apresentou melhores resultados na capacidade preditiva absoluta, logo seguido pelo de Koup, tendo por isso sido escolhidos para servirem como métodos de referência na comparação com os restantes três conjuntos de parâmetros. Assim, quanto à exatidão há diferenças significativas entre Konishi e Jelliffe, uma vez que ΔEM não inclui o zero, o que se pode verificar a partir do intervalo de confiança a 95%. Pelas mesmas razões, Koup mostra-se significativamente diferente de Jelliffe e Sheiner. No que diz respeito à precisão verifica-se pelos valores de ΔEQM que só há diferenças com o método de Jelliffe.

Efetuada uma análise comparativa da exatidão e da precisão do método Konishi e Koup com os outros métodos (Tabelas R13 e R14), confirmou-se uma proximidade de resultados entre estes dois métodos e uma maior com os outros métodos, confirmando-se assim os parâmetros farmacocinéticos relativos ao trabalho desenvolvido por Konishi como sendo aqueles que melhor se adaptam ao perfil cinético da nossa população, o que já tinha sido confirmado por outros autores (Muzzarelli et al., 2011).

✓ Aceitabilidade clínica

No que diz respeito à aceitabilidade clínica dos diferentes métodos para um nível de erro aceitável 0,375 ng/mL, avaliada pelo número de valores estimados aceitáveis, verificamos que o método de Konishi é o que apresenta um melhor perfil de aceitabilidade clínica, uma vez que é o que apresenta uma maior percentagem de erros aceitáveis (53,9%) e uma menor percentagem de erros inaceitáveis (46,1%) seguido pelo de Koup e Sheiner. Todavia, a aceitabilidade clínica de todos eles não é a desejável, uma vez que apresentam erros inaceitáveis da ordem dos 50%.

Ao verificarmos que o método de Konishi é o que apresenta a melhor aceitabilidade clínica, devido ao desempenho preditivo superior e conveniência prática deste modelo, deduzimos que a equação de Konishi poderá ser usada no ajuste e predição da dose de digoxina em caso de alterações na função renal, contudo são necessários estudos prospetivos que o confirmem (Konishi et al., 2002; Muzzarelli et al., 2011).

Interessante foi verificar que a aceitabilidade clínica encontrada para o grupo II de validação do PKS é muito próxima do método de Konishi. Na realidade cifrou-se na ordem dos 54,2%, o que nos indica que esta última metodologia que usa os valores da nossa própria população também é boa, contudo ao apresentar ainda uma percentagem tão elevada de erro não aceitável, são necessários mais estudos no sentido de avaliar não só a influência da idade, como de outras variáveis que se prendem com o próprio estado clínico do doente. Já que esta população maioritariamente apresentava por razões diversas alterações hemodinâmicas significativas, que não foram devidamente tidas em consideração.

✓ Limitações do estudo

Entre as limitações deste estudo, realçamos a reduzida dimensão da amostra, que condiciona as conclusões a retirar e não permitiu constituir diferentes grupos de acordo com o estadió da função renal de modo a comparar resultados entre os diferentes grupos, a par disso excluímos os doentes com comprometimento grave da função renal.

Outra limitação deste estudo foi o reduzido número de tomas até à realização do doseamento, obrigando à exclusão das concentrações séricas de digoxina que não correspondiam ao estado de equilíbrio estacionário. E mesmo em muitos casos, ficou em dúvida a adesão à terapêutica em ambiente não hospitalar por parte dos doentes ou seus cuidadores.

Por fim, este estudo não testa os efeitos da utilização destas equações na previsão do efeito clínico observado com a concentração sérica de digoxina calculada. Estudos futuros deverão investigar se a segurança e eficácia pode ser melhorada ao implementar na prática clínica a utilização destas equações na predição das doses de digoxina.

De notar que, a nossa população apresenta características muito próprias, sendo essencialmente uma população idosa, que no conjunto podem não ir de encontro às características das populações estudadas por outros autores, sendo por isso necessário um extremo cuidado nas extrapolações feitas.

Pelo exposto, o presente trabalho, não só identifica o conjunto de parâmetros farmacocinéticos bibliográficos que melhor se adaptam ao perfil cinético da nossa população, como alerta para a precaução necessária quando se utilizam parâmetros farmacocinéticos não validados e se extrapolam os resultados obtidos por diferentes autores em populações cujas características demográficas, analíticas e clínicas diferem das da nossa população.

6. CONCLUSÃO

Estando perante uma população essencialmente idosa, onde as doenças cardiovasculares apresentam uma elevada incidência, a digoxina apesar de apresentar uma margem terapêutica estreita continua a ser um fármaco seguro, bem tolerado e barato que pode ser adquirido pela maioria dos doentes em todo o mundo (Eisenstein et al., 2006; Gheorghide et al., 2006).

A digoxina é o único agente inotrópico oral que não aumenta a mortalidade a longo prazo e apresenta poucos efeitos secundários, quando apropriadamente doseada e ajustada individualmente, melhorando mesmo a tolerância ao exercício, ao mesmo tempo que proporciona uma menor deterioração sintomática em doentes com insuficiência cardíaca, com um menor número de hospitalizações como demonstraram os estudos DIG, PROVED e RADIANCE (Eisenstein et al., 2006; Gheorghide et al., 2006).

Analisando os resultados do presente estudo, verificamos que a nossa população é maioritariamente idosa, polimedicada o que implica uma especial atenção no que diz respeito às comorbilidades e às interações medicamentosas, com agravamento nos possíveis efeitos da digoxina.

Assim, as principais conclusões deste estudo são:

1. A caracterização demográfica da nossa população revela uma distribuição equitativa quanto ao género e a média de idades é claramente a de uma população geriátrica com 84,2% dos doseamentos feitos em doentes com mais de 65 anos, sendo o esquema posológico mais frequente entre os nossos doentes a toma diária de 0,125 mg de digoxina sem interrupção ao fim-de-semana;
2. Avaliando as concentrações séricas de digoxina verificamos que mais de metade se encontravam fora da margem terapêutica por nós considerada: 0,8 – 2,0 ng/mL;
3. Nos HUC – CHUC, E.P.E., a monitorização terapêutica da digoxina é uma prática frequente nos serviços de urgência (36,3%), cardiologia (24,7%) e medicina interna (21,9%), o que está de acordo com as recomendações de uso moderado e monitorização da digoxina no idoso, verificando-se que menos de metade das concentrações estavam dentro da margem terapêutica considerada, o que indica que a posologia da digoxina tem de ser ajustada individualmente;

4. Ao calcularmos os parâmetros farmacocinéticos da digoxina de 26 doentes verificamos que o V_d calculado pelos diferentes métodos apresenta diferenças significativas, sendo que o V_d Jusko e o de Tozer apresentam uma correlação entre si e com o PCI, a altura e a CL_{Cr} ;
5. Os valores da CL_{digoxina} determinados pelo PKS, método de Sheiner, Koup e Konishi apresentam diferenças estatisticamente significativas e diferentes graus de correlações entre eles. As correlações encontradas entre a CL_{digoxina} e a CL_{Cr} mostram que a eliminação da digoxina é fortemente marcada pela capacidade de eliminação renal de cada indivíduo, constituindo a função renal o determinante primário do comportamento cinético da digoxina. Todavia, não é o único, constatando-se que para valores de CL_{Cr} inferiores a 60 mL/min, a variabilidade interindividual aumenta significativamente, verificando-se um aumento significativo na CL não renal da digoxina;
6. De um modo geral, o cálculo feito através do PKS apresentou valores para os parâmetros farmacocinéticos muito diferentes dos métodos bibliográficos. Em todo o caso os parâmetros farmacocinéticos obtidos V_d e CL_{digoxina} apresentam coeficientes de variação elevados o que indica uma elevada variabilidade interindividual;
7. Constatamos que os parâmetros farmacocinéticos obtidos para a digoxina não demonstraram ter qualquer relação com a idade dos doentes, já o peso corporal ideal, a altura e a CL_{Cr} influenciam os parâmetros farmacocinéticos;
8. A comparação das concentrações séricas de digoxina realça de forma clara a sobre estimação das concentrações previstas pelos métodos de Jelliffe, Sheiner, Koup e Konishi em relação às concentrações observadas;
9. Ao avaliarmos a exatidão e a precisão concluímos que o método de Jelliffe foi o que apresentou os maiores valores de EM e de EQM, ou seja, revelou ser o método menos exato e simultaneamente menos preciso, sendo o método de Konishi o mais exato e mais preciso, resultado evidenciado pelos valores de EM e de EQM, respetivamente;
10. No que diz respeito à aceitabilidade clínica dos diferentes métodos concluímos que o método de Konishi é o que apresenta um melhor perfil de aceitabilidade clínica, sendo a aceitabilidade clínica encontrada para o grupo II de validação do PKS muito próxima do método de Konishi.

O conhecimento da fisiopatologia subjacente à população geriátrica e do fármaco em si indica que a estratégia de dosificação da digoxina tem de ser conservadora, isto é, os regimes terapêuticos devem iniciar-se com doses mais baixas que são fortes preditoras de concentrações séricas baixas, escalando progressivamente a dose, aliando uma interpretação com mais qualidade da monitorização terapêutica de modo a contribuir para a diminuição do risco de toxicidade ao mesmo tempo que evita níveis subterapêuticos (Currie et al., 2011).

Pelo exposto, verificamos que o farmacêutico na geriatria deve desenvolver a sua atividade no sentido de: minimizar o número total de medicamentos que o doente toma, sugerindo a descontinuação dos que não apresentam benefício estabelecido; avaliar as interações e os efeitos das comorbilidades; efetuar revisões regulares da medicação; promover a monitorização farmacoterapêutica, sugerindo doses que reúnam concordância e a determinação da concentração sérica quando apropriado (Abad et al., 2008; Currie et al., 2011).

Em suma, concluímos que a digoxina continua a desempenhar um papel importante na terapêutica dos doentes com insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular, como adjuvante da terapêutica de primeira linha permitindo um alívio sintomático e o diminuir do número de hospitalizações (Gheorghide et al., 2006; Fauchier et al., 2009).

Numa altura em que os constrangimentos económicos são transversais a todos os setores, nomeadamente ao setor da saúde e em que os esforços vão no sentido da ambulatorização dos doentes, a manutenção da digoxina como fármaco de segunda linha no tratamento da insuficiência cardíaca e da fibrilhação auricular, desde que alvo de uma monitorização terapêutica adequada, permite uma melhoria da qualidade de vida do doente, uma vez que diminuem, não só o número de efeitos adversos, como também o número de hospitalizações por agravamento da insuficiência cardíaca e, conseqüentemente, os gastos em saúde (Gheorghide et al., 2006).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARNOUDSE, A. L.;DIELEMAN, J. P.;STRICKER, B. H. - **Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication.** Drug Saf. 30, 5 (2007), 431-436.
- ABAD, A.;ALMODÓVAR, M. J.;ALONSO, M. A., et al. - **Utilización de medicamentos en el anciano.** Salud Madrid. 15, (2008), 29-36.
- AHMED, A.;GAMBASSI, G.;WEAVER, M. T., et al. - **Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure.** Am J Cardiol. 100, 2 (2007), 280-284.
- AHMED, A.;RICH, M. W.;LOVE, T. E., et al. - **Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial.** Eur Heart J. 27, 2 (2006), 178-186.
- ANDREY, J. L.;ROMERO, S.;GARCIA-EGIDO, A., et al. - **Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study.** Int J Clin Pract. 65, 12 (2011), 1250-1258.
- ARONSON, J. K.;HARDMAN, M. - **ABC of Monitoring Drug Therapy - Digoxin.** British Medical Journal. (1992),
- AYMANNIS, C.;KELLER, F.;MAUS, S., et al. - **Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney.** Clin J Am Soc Nephrol. 5, 2 (2010), 314-327.
- BARCLAY, M.;BEGG, E. - **The practice of digoxin therapeutic drug monitoring.** N Z Med J. 116, 1187 (2003), U704.
- BAUER, L. A. - **Applied Clinical Pharmacokinetics.** 2ª. 2008.
- BELL, J. S.;BLACKER, N.;LEBLANC, V. T., et al. - **Prescribing for older people with chronic renal impairment.** Australian Family Physician. 42, (2013), 24-28.
- BERTILSSON, L.;TOMSON, T. - **Clinical pharmacokinetics and effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide.** Clinical Pharmacokinetics. (1986), 179-198.
- BOWIE, M. W.;SLATTUM, P. W. - **Pharmacodynamics in older adults: a review.** Am J Geriatr Pharmacother. 5, 3 (2007), 263-303.
- BRANCH, W. T.;SCHLANT, R. C.;ALEXANDER, R. W., et al. - **Cardiologia em cuidados primários.**
- BROWN, G. R.;MIYATA, M.;MCCORMACK, P. - **Drug concentration monitoring: an approach to rational use.** In: Clinical Pharmacokinetics. 1993.

- CALVO, M. V.;GARVIA, M. J.;LANAO, J. M. - In: F. clínica. Farmacia Hospitalaria. Madrid: Editorial Médica Internacional S.A., 1992. 436-470.
- CAÑAS, E. P.;MILLÁN, I. A.;SANTOS, J. C. C. - **Niveles inapropiados de digoxina en sangre relativos a 2.849 pacientes procedentes de un hospital universitario: influencia de la edad y el sexo.** Anales de Medicina Interna. (2004), 581-584.
- CARDIOLOGIA, S. P. D. - **Recomendações para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crónica.** (2012),
- CARDIOLOGIA, S. P. D. - **Recomendações para o tratamento de doentes com fibrilhação auricular.** 2012.
- CHENG, J. W.;RYBAK, I. - **Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients.** Am J Geriatr Pharmacother. 8, 5 (2010), 419-427.
- COLLINS, J. F.;EGAN, D.;YUSUF, S., et al. - **Overview of the DIG trial.** Control Clin Trials. 24, 6 Suppl (2003), 269S-276S.
- CUNHA, A. P. - **Farmacognosia e Fitoquímica.** 2005. 972-31-1142-X.
- CURRIE, G. M.;WHEAT, J. M.;KIAT, H. - **Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people.** Open Cardiovasc Med J. 5, (2011), 130-135.
- DE DENUS, S.;SPINLER, S. A. - **Optimal digoxin concentrations for patients with heart failure.** JAMA. 289, 20 (2003), 2643; author reply 2643-2644.
- EADE, E.;COOPER, R.;MITCHELL, A. R. - **Digoxin - time to take the gloves off?** Int J Cardiol. 164, 3 (2013), 365-367.
- EISENSTEIN, E. L.;YUSUF, S.;BINDAL, V., et al. - **What is the economic value of digoxin therapy in congestive heart failure patients? Results from the DIG trial.** J Card Fail. 12, 5 (2006), 336-342.
- EL-SALAWY, S. M.;LOWENTHAL, D. T.;IPPAGUNTA, S., et al. - **Clinical Pharmacology and Physiology Conference: digoxin toxicity in the elderly.** Int Urol Nephrol. 37, 3 (2005), 665-668.
- EL DESOKY, E. S.;NAGARANJA, N. V.;DERENDORF, H. - **Population pharmacokinetics of digoxin in egyptian pediatric patients: impact of one data point utilization** American Journal of Therapeutics. 9(6), (2002), 492-498.
- ELLINGTON, C.;GRGURINOVICH, N.;MINERS, J. O., et al. - **Quality of requests for serum digoxin concentrations: experience from an Australian regional health service.** Br J Clin Pharmacol. 63, 5 (2007), 623-627.
- FAUCHIER, L.;GRIMARD, C.;PIERRE, B., et al. - **Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure.** Am J Cardiol. 103, 2 (2009), 248-254.

- GAL, P. - **Therapeutic drug monitoring in neonates: problems and issues.** Drug Intell Clin Pharm. 22, 4 (1988), 317-323.
- GARCIA, M. J.;ALONOSO, A. C.;MAZA, A., et al. - **Comparison of methods of carbamazepine dosage, individualization in epileptic patients.** Journal Clinical Pharmacology and Therapeutics. 13, (1988), 375-380.
- GARG, R.;GORLIN, R.;SMITH, T., et al. - **The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.** The New England Journal of Medicine. 336, 8 (1997), 525-533.
- GEORGE, J.;THOMAS, M. - **"5/7" digoxin therapy: is there a need for change?** Indian Journal of Pharmacology. 35, (2003), 113-115.
- GHEORGHIADE, M.;VAN VELDHUISEN, D. J.;COLUCCI, W. S. - **Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders.** Circulation. 113, 21 (2006), 2556-2564.
- GONZALEZ-LOPEZ, J.;TUTOR, J. C. - **Diagnostic accuracy of a hyperbolic model in predicting digoxin concentrations based on glomerular filtration rates.** Nefrologia. 31, 5 (2011), 573-578.
- GONZÁLEZ, P. P.;LÁZARO, F. E.;CUENA, B. R., et al. - **La digoxina, hoy.** Inf Ter Sist Nac Salud. Vol. 27 N° 4 (2003), 115 - 123.
- GRAY, H. H.;DAWKINS, K. D.;MORGAN, J. M., et al. - **Compêndio de cardiologia.** Lisboa: 2004. 972-771-499-4.
- GUIMARÃES, S.;MOURA, D.;SOARES DA SILVA, P. - **Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas.** 5ª. Porto: 2006. 972-0-06029-8.
- HAMMERLEIN, A.;DERENDORF, H.;LOWENTHAL, D. T. - **Pharmacokinetic and pharmacodynamic in the elderly, clinical implications.** Clinical Pharmacokinetics. 35, (1998), 49-64.
- HANRATTY, C. G.;MCGLINCHEY, P.;JOHNSTON, G. D., et al. - **Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients.** Drugs Aging. 17, 5 (2000), 353-362.
- HECKMAN, G. A.;MCKELVIE, R. S. - **Necessary cautions when considering digoxin in heart failure.** CMAJ. 176, 5 (2007), 644-645.
- HORNESTAM, B.;JERLING, M.;KARLSSON, M. O., et al. - **Intravenously administered digoxin in patients with acute atrial fibrillation: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis based on the Digitalis in Acute Atrial Fibrillation trial.** Eur J Clin Pharmacol. 58, 11 (2003), 747-755.
- HUSSAIN, Z.;SWINDLE, J.;HAUPTMAN, P. J. - **Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era.** J Card Fail. 12, 5 (2006), 343-346.

- INFARMED. Resumo das Características do Medicamento Digoxina. from Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. <http://www.infarmed.pt>
- JELINEK, H. F.;WARNER, P. - **Digoxin therapy in the elderly: pharmacokinetic considerations in nursing.** Geriatr Nurs. 32, 4 (2011), 263-269.
- JELLIFFE, R. W.;BROOKER, G. - **A nomogram for digoxin therapy.** American Journal of Medicine. 57, (1974), 63-68.
- JONES, T. E.;MORRIS, R. G. - **Discordant results from "real-world" patient samples assayed for digoxin.** Ann Pharmacother. 42, 12 (2008), 1797-1803.
- KJELDSSEN, K.;NORGAARD, A.;GHEORGHIADU, M. - **Myocardial Na,K-ATPase: the molecular basis for the hemodynamic effect of digoxin therapy in congestive heart failure.** Cardiovasc Res. 55, 4 (2002), 710-713.
- KONGKAEW, C.;SAKUNRAG, I.;JIANMONGKOL, P. - **Non-compliance with digoxin in patients with heart failure and/or atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies.** Arch Cardiovasc Dis. 105, 10 (2012), 507-516.
- KONISHI, H.;SHIMIZU, S.;CHIBA, M., et al. - **Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance.** J Clin Pharm Ther. 27, 4 (2002), 257-265.
- KOUP, J. R.;JUSKO, W. J.;ELWOOD, C. M., et al. - **Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design.** Clinical Pharmacology & Therapeutics. 18, (1975), 9-21.
- LEBLANC, P. P.;AIACHE, J. M.;BESNER, J. G., et al. - **Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética.** 3ª. Lisboa: 1997. 972-771-143-X.
- LLORENTE FERNANDEZ, E.;PARES, L.;AJURIA, I., et al. - **State of the art in therapeutic drug monitoring.** Clin Chem Lab Med. 48, 4 (2010), 437-446.
- MUZZARELLI, S.;STRICKER, H.;PFISTER, O., et al. - **Individual dosage of digoxin in patients with heart failure.** QJM. 104, 4 (2011), 309-317.
- NEAL, M. J. - **Compêndio de farmacologia médica.** Lisboa: 2000. 972-771-866-3.
- PACKER, M.;GHEORGHIADU, M.;YOUNG, J. B., et al. - **Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with ACE inhibitor.** The New England Journal of Medicine. 329, (1993),
- PENKAUSKAITE, J.;MACIULAITIS, R.;VARANAVICIENE, B., et al. - **Evaluation of needs for therapeutic monitoring of digoxin in a tertiary hospital.** Medicina (Kaunas). 45, 1 (2009), 46-50.

- PERDIGÃO, C. (2013). Gestão do Risco dos Medicamentos - Toxicidade da digoxina. *Factores de risco*, 28, 63-64.
- PUJAL HERRANZ, M.;SOY MUNER, D.;NOGUE XARAU, S. - [The risks of digoxin in the elderly]. *Nefrologia*. 30, 5 (2010), 588-589.
- RAJA RAO, M. P.;PANDURANGA, P.;SULAIMAN, K., et al. - Digoxin toxicity with normal digoxin and serum potassium levels: beware of magnesium, the hidden malefactor. *J Emerg Med*. 45, 2 (2013), e31-34.
- RATHORE, S. S.;WANG, Y.;KRUMHOLZ, H. M. - Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 347, 18 (2002), 1403-1411.
- REUNING, R. H.;SAMS, R. A.;NOTARI, R. E. - Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment. I. Pharmacologic effects, kinetics and apparent volume of distribution of digoxin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 13, (1973), 127-141.
- RICH, M. W.;BECKHAM, V.;WITTENBERG, C., et al. - A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 333, 18 (1995), 1190-1195.
- RIVERA, R.;ANTOIGNINI, J. F. - Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology*. 110, 5 (2009), 1176-1181.
- ROGERS, N. M.;JONES, T. E.;MORRIS, R. G. - Frequently discordant results from therapeutic drug monitoring for digoxin: clinical confusion for the prescriber. *Internal Medicina Journal*. 40, (2010), 52-56.
- SADRAY, S.;NAMAZI, S.;KHEIROLLAH, G., et al. - Assessment of digoxin serum concentration in continuous and interrupted digoxin regimens. 11, (2003),
- SCHOENENBERGER, J. A.;POQUET, J. E. - Farmacoterapia cardiovascular. In: *Farmacia Hospitalaria*. 2002.
- SEELEY, R. R.;STEPHENS, T. D.;TATE, P. - *Anatomia & Fisiologia*. 6^a. 2003. 972-8930-07-0.
- SHAKER, E.;HAMADI, S.;IDKAIDEK, N., et al. - Therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetics of digoxin in jordanian patients. *American Journal of Pharmacological Sciences*. (2013),
- SHARIS, P. J.;CANNON, C. P. - *Evidence-Based Cardiology*. 2^a Edição. Philadelphia: 2003.
- SHEINER, L. B.;BEAL, S. L. - Some suggestions for measuring predictive performance *Journal Pharmacokinetics Biopharmaceutics*. 4, (1981), 503-512.
- SHEINER, L. B.;BEAL, S. L.;ROSENBERG, B., et al. - Forecasting individual pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. (1979), 294-305.

- SHEINER, L. B.;ROSENBERG, B.;MARATHE, V. V. - **Estimation of population characteristics of pharmacokinetics parameters from routine clinical data.** Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. 5, (1977), 445-479.
- SHLIPAK, M. G.;SMITH, G. L.;RATHORE, S. S., et al. - **Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial.** J Am Soc Nephrol. 15, 8 (2004), 2195-2203.
- SIDWELL, A.;BARCLAY, M.;BEGG, E., et al. - **Digoxin therapeutic drug monitoring: an audit and review.** N Z Med J. 116, 1187 (2003), U708.
- SOUZA, F. C. - **Variações interindividuais na farmacocinética clínica de cardiotônicos.** Revista Brasileira de Cardiologia. 26(3), (2013), 213-220.
- TESFAYE, H.;PALUCH, Z.;JEDLICKOVA, B., et al. - **Significant number of elderly patients live with potentially toxic levels of digoxin most probably overlooked for long enough.** Recent Reseraches in Medicine and Medical Chemistry. 213-219.
- VAZ, C. (2012). *Medicamentos potencialmente inapropriados em idosos - A realidade de um serviço de Medicina.* Mestre, Universidade de Coimbra, Coimbra.
- VAZQUEZ-HERNANDEZ, M.;BOUZAS, L.;TUTOR, J. C. - **Glomerular filtration rate estimation using the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease formulas for digoxin dose adjustment in patients with heart failure.** Ups J Med Sci. 114, 3 (2009), 154-159.
- VERBEECK, R. K.;MUSUAMBA, F. T. - **Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction.** Eur J Clin Pharmacol. 65, 8 (2009), 757-773.
- WEISS, M.;SERMSAPPASUK, P.;SIEGMUND, W. - **Modeling the kinetics of digoxin absorption: enhancement by P-glycoprotein inhibition.** J Clin Pharmacol. 52, 3 (2012), 381-387.
- WINTER, M. E. - **Basic Clinical Pharmacokinetics.** In: Basic Clinical Pharmacokinetics. Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 978-0-7817-7903-6,
- WINTER, M. E. - **Basic Clinical Pharmacokinetics.** 5ª. 2010. 978-0-7817-7903-6.
- YUKAWA, M.;YUKAWA, E.;SUEMATSU, F., et al. - **Determination of digoxin clearance in Japanese elderly patients for optimization of drug therapy: a population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling.** Drugs Aging. 28, 10 (2011), 831-841.
- ZHAO, L.;YANG, P.;LI, P., et al. - **Efficiency of individual dosage of digoxin with calculated concentration.** Clin Interv Aging. 9, (2014), 1205-1210.

ZHOU, X. D.;GAO, Y.;GUAN, Z., et al. - **Population pharmacokinetic model of digoxin in older Chinese patients and its application in clinical practice.** Acta Pharmacol Sin. 31, 6 (2010), 753-758.

ZIZZA, C. A.;ELLISON, K. J.;WERNETTE, C. M. - **Total water intakes of community-living middle-old and oldest-old adults.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 64, 4 (2009), 481-486.

FIGURAS:

Figura 11 – Anatomia do coração:

https://www.google.pt/search?q=imagens+cardiologia&espv=2&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ei=MVbNU8DJMYXS0QX2jYCQAQ&ved=0CAYQ_AUoAQ&biw=1242&bih=585#q=anatomia+cora%C3%A7%C3%A3o+pt&tbm=isch&facrc=_&imgdii=_&imgrc=iAyxKR_UDdcqJM%253A%3BKO9b9vQik_sVwM%3Bhttp%253A%252F%252Fhraposo.no.sapo.pt%252Fcoracao.jpg%3Bhttp%253A%252F%252Fvidaonline.blogtok.com%252Fblog%252F9823%252F%3B711%3B602

Figura 12 – Circulação sistémica e circulação pulmonar:

<http://www.google.pt/imgres?imgurl=&imgrefurl=http%3A%2F%2Fbryanortiz201.blogspot.com%2F2013%2F06%2Fciclo-cardiaco+conmovimiento.html&h=0&w=0&tbnid=oZj88jyNlirizM&zoom=1&tbnh=219&tbnw=230&docid=m57M1DboENdwdM&tbm=isch&ei=4gHVU8LZJZOW0QW42oCICQ&ved=0CAsQsCUoAw>

Figura 13 – Diferentes fases do ciclo cardíaco:

https://www.google.pt/search?hl=ptPT&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=1242&bih=585&q=grande+e+pequena+circula%C3%A7%C3%A3o&oq=grande+e+pe&gs_l=img.3.1.012j0i2418.1965.3475.0.6277.11.11.0.0.0.131.1123.6j5.11.0...0...lac.1.49.img..0.11.1118.FTFHxKaijBs#hl=ptPT&q=pequena+e+grande+circula%C3%A7%C3%A3o+esquema&tbm=isch&facrc=_&imgdii=_&imgrc=gCtlhZ2TaNE87M%253A%3BT5Qezx4C0JeezM%3Bhttp%253A%252F%252Fwww.escolovar.org%252Fcirculacao_esquema_grande.aventura.png%3Bhttp%253A%252F%252Fvamos-descobrir-mundos.blogspot.com%252F2012_10_01_archive.html%3B513%3B470

Figura 110 – Inibição da bomba Na⁺/K⁺-ATPase e das conseqüentes alterações eletrolíticas:

http://www.google.pt/search?hl=ptPT&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=1366&bih=667&q=digoxin+mechanism+of+action&oq=digoxin+mec&gs_l=img.3.0.0i1913.2320.6163.0.7911.11.8.0.3.3.0.23.107.8.8.0...0.0...lac.1.12.img.6nj8ikjtufU#imgrc=pdYacnfpWfaQuM%3A%3BArRnUdRxAO-weM%3Bhttp%253A%252F%252Fars.elscdn.com%252Fcontent%252Fimage%252F1-s2.0-S0733862705700092f040503.jpg%3Bhttp%253A%252F%252Fwww.sciencedirect.com%252Fscience%252Farticle%252Fpii%252FS0733862705700092%3B412%3B200