

DOMINIQUE J. de ZUTTERE

ESTUDO CRÍTICO DO EMPREGO DE UM ESCORE CLÍNICO-LABORATORIAL  
PARA A PRESCRIÇÃO DA DIGOXINA

Tese para obtenção do Grau de Mestre,  
no curso de Pós-Graduação em Cardio-  
logia, do Setor de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal do Paraná.

CURITIBA

1981

**Orientador:**

**Prof. Gastão Pereira da Cunha**

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Gastão Pereira da Cunha, Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Paraná, pelo incansável apoio e inestimável orientação prestados na elaboração deste trabalho.

Ao Professor Henrique Soares Koehler, pelo valioso auxílio na estruturação deste trabalho e pela análise estatística dos resultados.

Ao Professor Renato José Ramos e à Doutora Vivian Mara Cortes Camargo, do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas, pela dedicação e competência demonstradas na execução das dosagens de digoxina.

Ao Professor Flávio Suplicy de Lacerda Jr., mestre e amigo, pelo auxílio na interpretação dos traçados eletrocardiográficos.

À Coordenação do Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida durante o ano de 1980 e pelo auxílio do convênio CAPES/UFPR - Teses.

Aos Laboratórios Wellcome S.A., pela concessão de auxílio técnico e financeiro, e pelo fornecimento dos comprimidos de digoxina (Lanoxin<sup>®</sup>).

À Doutora Beatriz de Freitas, por permitir e orientar a realização das determinações bioquímicas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas.

Ao Professor Naim Sauaia, da Universidade de São Paulo, pela orientação inicial deste trabalho.

Ao Professor Milton Giovannoni, Pró-Reitor de Pós-Graduação da Universidade Federal do Paraná e ao Professor José Henrique Pedrosa - Macedo, Diretor Superintendente da Fundação da Universidade Federal do Paraná para o Desenvolvimento da Ciência, da Tecnologia e da Cultura, pelo apoio decisivo no encaminhamento deste trabalho para sua elaboração final.

Ao Professor Ricardo Pasquini, Chefe do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, pela cessão de leitos de investigação.

À Senhorita Suzana Guimarães Castilho, pelo aconselhamento bibliográfico e revisão das referências.

Ao Doutor Paulo Roberto Cruz Marquetti, pelas demonstrações de incentivo e amizade, e pelo apoio precioso na realização deste trabalho.

Aos Doutores Fernando Sartori e Vítor Joaquim de Souza Fº, pela colaboração espontânea na confecção dos formulários de investigação.

À Senhorita Edina Ferreira, auxiliar de enfermagem, e às funcionárias do Posto de Coleta do Laboratório Central do Hospital de Clínicas, pelo auxílio nas coletas de sangue.

À Equipe da Central de Datilografia da Fundação da Universidade Federal do Paraná para o Desenvolvimento da Ciência, da Tecnologia e da Cultura, pelo seguro e eficiente trabalho de composição gráfica desta tese.

## SUMÁRIO

Lista de tabelas.....	vii
Lista de figuras.....	ix
INTRODUÇÃO.....	1
PACIENTES E MÉTODOS.....	6
Análise dos dados.....	10
RESULTADOS.....	12
1 Dados obtidos antes e após o emprego do escore.....	13
1.1 Dose diária.....	13
1.2 Classe funcional e frequência cardíaca.....	14
1.3 Intoxicação digitálica .....	14
1.4 Concentração sérica média de equilíbrio em digoxina (CSMED).....	15
2 Fatores de variação das CSMED na 2ª fase ....	15
2.1 Regressão linear simples.....	15
2.2 Regressão linear múltipla.....	16
2.3 Comportamento das CSMED nas características principais.....	16
2.3.1 Dose diária.....	16
2.3.2 Intoxicação digitálica .....	17
2.3.3 Outras características.....	17
DISCUSSÃO.....	19
CONCLUSÕES.....	33
TABELAS.....	36
FIGURAS.....	49
RESUMO.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
Anexo 1 - Formulário.....	71
Anexo 2 - Classificação da "New York Heart Association" modificada por Bishop & Wade.....	75

## LISTA DE TABELAS

Tabela		Página
I.a	Dose diária antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS (número de pacientes) .....	37
I.b	Dose diária média antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS.....	37
II.a	Grau de insuficiência cardíaca (I.C.) antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS.....	38
II.b	Frequência cardíaca (F.C.) antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS.....	38
III	Intoxicação digitálica (I.D.) antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS.....	39
IV.a	Concentrações séricas médias de equilíbrio em digoxina (CSMED) antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS (número de pacientes).....	40
IV.b	Média das CSMED antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS.....	40
V.a	Regressão linear simples (Coeficientes de SPEARMAN).....	41
V.b	Regressão linear simples (Coeficientes de PEARSON).....	42
VI	Regressão linear múltipla.....	43
VII	Comportamento das CSMED de acordo com as doses empregadas. Teste de Comparação Múltipla de DUNCAN.....	44
VIII.a	Comportamento das CSMED de acordo com a presença ou não de intoxicação digitálica. Teste de Comparação Múltipla de DUNCAN.....	45
VIII.b	Comportamento das CSMED em pacientes sem in-	

	toxicação digitálica (I.D.) e com I.D. provável e possível .....	45
IX	Comportamento das CSMED nas principais va- riáveis estudadas: DPOC, creatinina sérica, sexo, hidróxido de alumínio, diurético, rit- mo cardíaco, potássio sérico e espironolactona..	46
X	Comportamento das CSMED nos pacientes em uso de quinidina .....	47
XI	Digitaloterapia peroral e análise de regressão múltipla; coeficientes de determinação encon- trados na literatura.....	48

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Demonstrativo das doses diárias antes e após o emprego do escore de Nicholson & Dobbs.....	50
2	Demonstrativo do grau de insuficiência cardíaca (I.D.) antes e após o emprego de Nicholson & Dobbs.....	51
3	Demonstrativo da prevalência de intoxicação digitálica (I.D.) antes e após o emprego do escore de Nicholson & Dobbs.....	52
4	Demonstrativo das concentrações séricas médias de equilíbrio em digoxina (CSMED) antes e após o emprego do escore de Nicholson & Dobbs.....	53
5	Demonstrativo do comportamento das CSMED nas principais variáveis estudadas.....	54
6	Demonstrativo da Correlação entre CSMED e Creatinina Sérica.....	55

## INTRODUÇÃO

Quase dois séculos passaram-se desde a publicação pelo médico e botânico inglês WILLIAM WITHERING, do livro "Account of the foxglove and some of its medical uses", no qual o autor relatava minuciosas observações acerca das propriedades terapêuticas da digital.<sup>14</sup> Ênfase toda especial era conferida por WITHERING aos excelentes resultados obtidos com o emprego da *Digitalis purpurea* no tratamento da hidropisia.<sup>75</sup> O mais surpreendente, porém, é que o médico inglês, numa demonstração magistral de intuição e perspicácia clínicas, deixava também para a posteridade uma descrição precisa dos principais efeitos colaterais do novo medicamento, referindo desde as manifestações eméticas, até os distúrbios da visão, sintomas gastrintestinais e pulso lento.<sup>92</sup> Apesar dos estudos de WITHERING, o uso terapêutico da digital tornou-se alvo de numerosas críticas e polêmicas, quando não meramente ignorado, ainda no começo do século XIX. Assim, JOHN COACKLEY LETTSOM, ilustre médico londrino, considerava a digital medicação de elevada toxicidade e difícil manejo.<sup>54</sup> LAËNNEC, por sua vez, não escondia seu ceticismo em relação ao emprego do novo medicamento, afirmando: "J'avoue que l'action de la digitale ne m'a jamais parue bien évidente" (citado por LEVY)<sup>75</sup>. Na França, ainda, tanto CORVISART, médico de Napoleão, quanto BERTIN, autor de

respeitado "Traité des maladies du coeur et des gros vaisseaux" publicado em 1824, parecem desconhecer as propriedades terapêuticas da digital.<sup>75</sup>

Durante cerca de cem anos, o uso da *Digitalis purpurea* ficou relegado a segundo plano, até um modesto farmacêutico de província, CLAUDE ADOLPHE NATIVELLE, conseguir, em 1871, isolar pela primeira vez a forma cristalizada do produto a que chamou digitalina.<sup>54</sup> Dessa época em diante, o uso dos digitálicos difundiu-se universalmente. Em 1910, WENCKEBACH propunha explicitamente o emprego da digitalina no tratamento da insuficiência cardíaca<sup>54</sup> e, no ano seguinte, MACKENZIE preconizava seu uso para reduzir a frequência ventricular na fibrilação atrial.<sup>51</sup> Em 1930, surgia nos laboratórios Burroughs-Wellcome, um novo glicosídeo derivado da *Digitalis lanata*,<sup>89</sup> caracterizado por um tempo de meia-vida plasmática muito mais curto que o da digitalina. Tratava-se da digoxina, atualmente o cardiotônico mais prescrito nos países ocidentais.<sup>4,37,51</sup> Nos últimos vinte anos, têm sido melhor firmadas as indicações da digital como droga cardiotônica, graças a um conhecimento mais profundo da sua farmacocinética e dos seus mecanismos de ação ao nível dos receptores miocárdicos.<sup>78,80,100</sup> No entanto, o problema dos efeitos colaterais que já preocupava WITHERING no começo do século XVIII representa ainda hoje um dos desafios maiores enfrentados pela terapêutica cardiológica; a ocorrência de intoxicação em pacientes digitalizados varia de 4 a 35%<sup>2,8,28,39,40,44,51,59,64,71,96,97,99,102,103,110,111,115,124,127</sup> sendo que a mortalidade entre esses pacientes atinge a média de 20%,<sup>46</sup> com extremos de 7 a 50% conforme as séries.<sup>51</sup>

THOMAS W. SMITH, pioneiro das técnicas de radioimunoensaio na dosagem da digoxina, não hesita em considerar a intoxicação digitalica "one of the most prevalent adverse drug reactions observed in clinical medicine" (citado por GUZ<sup>51</sup>).

No Brasil não se publicou, de nosso conhecimento, nenhum estudo sobre o assunto, ao menos nos últimos quinze anos. Existem porém, entre nós, evidências concretas tanto de intoxicação digitalica freqüente como de subdigitalização.<sup>93</sup>

JELLIFFE foi quem primeiro se empenhou, durante a década de sessenta, na tentativa de racionalizar a prescrição dos digitalicos.<sup>62</sup> Baseado nas propriedades farmacocinéticas dos glicosídeos cardiotônicos, procurou estabelecer regras para a prescrição dos mesmos;<sup>63</sup> seus trabalhos culminaram com a publicação, em 1974, de um nomograma permitindo determinar as doses de ataque e de manutenção da digoxina.<sup>65</sup> Com a aplicação do método, JELLIFFE conseguiu reduzir sensivelmente a ocorrência de intoxicação digitalica em suas séries.<sup>64</sup> Outros autores tentaram, na década de setenta, racionalizar o emprego dos digitalicos.<sup>7,26,27,45,72,91,104,108,119</sup>

Nenhum deles, porém, conseguiu preencher os dois requisitos essenciais para um método de auxílio à prescrição realmente adequado:

a) simplicidade de manuseio; b) eficiência,<sup>5,68</sup> ou seja a aptidão em levar o paciente a um estado de digitalização ótima, evitando-se os inconvenientes de hipo ou de hiperdigitalização.<sup>28</sup>

Em 1978, NICHOLSON et al. propuseram mais um método de auxílio à prescrição,<sup>83</sup> desta vez na forma de um sistema de score, fruto de vários anos de estudos inteiramente voltados para os problemas da digitaloterapia.<sup>29-34</sup>

A grande vantagem do novo sistema é a sua simplicidade, pois

exige por parte do médico o conhecimento de sete características clínicas de obtenção praticamente imediata e de apenas um dado de laboratório (anexo 1). O escore de NICHOLSON & DOBBS, como o convencionamos chamar, baseia-se no processamento estatístico de numerosas variáveis clínicas e bioquímicas, mediante análise de regressão múltipla e seleção "passo a passo" ("stepwise") dessas características. Segundo estimativas matemáticas dos seus autores, o escore permitiria alcançar, em 72,3% dos pacientes, níveis séricos de digoxina considerados "terapêuticos" (1,28-2,56 nmol/l); em 21,2%, níveis "subterapêuticos", e nos 6,5% restantes, níveis acima de 2,56 nmol/l, potencialmente tóxicos.<sup>83</sup>

O objetivo do presente trabalho é aquilatar a validade do escore de NICHOLSON & DOBBS como método de auxílio à prescrição da digoxina em pacientes ambulatoriais ou hospitalizados e, ainda, dentro de uma perspectiva mais ampla, comparar entre si as duas maneiras principais de se prescrever digoxina: o método intuitivo, tradicionalmente empregado, e o método racional, apoiado em dados clínico-laboratoriais concretos.

PACIENTES E MÉTODOS

Cinqüenta e oito pacientes, 32 mulheres e 26 homens, aceitaram participar deste estudo, sendo 31 externos e 27 hospitalizados, com idade média de  $47,8 \pm 18,4$  anos, peso médio de  $58,7 \pm 14,7$  kg, altura média de  $160 \pm 9,6$  cm, superfície corporal média de  $1,595 \pm 0,213$  m<sup>2</sup>. Encontravam-se em ritmo sinusal 44 pacientes (76%), em fibrilação atrial 12 (21%), sendo 2 (3%) portadores de bloqueio atrioventricular total.

A condição básica para a inclusão dos pacientes no protocolo de estudo era o uso regular de digoxina por período não inferior a 10 dias, tempo considerado suficiente para a obtenção de uma concentração sérica de equilíbrio da droga.<sup>4, 6, 16, 36, 50, 62, 87, 98, 108, 118</sup>

Na primeira entrevista (dia 1) colhiam-se as informações necessárias ao preenchimento de formulário especialmente elaborado (anexo 1): sexo, idade, peso<sup>4, 1</sup>, altura, diagnóstico(s) cardiológico(s), classe funcional [classificação da New York Heart Association, modificada por BISHOP & WADE<sup>75</sup> (anexo 2)], presença ou não de intoxicação digitálica [critérios adaptados de BIDDLE<sup>11</sup> e PUECH<sup>92</sup> (anexo 1)], presença ou não de sintomas atribuíveis à intoxicação digitálica,<sup>86</sup> diagnóstico(s) não cardiológico(s), tipo de digoxina usada (nome comercial),<sup>13, 17, 19, 24, 43, 74, 76, 118</sup> dose diária, medicamento(s) associados(s), ritmo cardíaco (obtido a partir de um

traçado longo da derivação D<sub>2</sub> do eletrocardiograma). Os pacientes eram, na mesma oportunidade, submetidos a coleta de sangue venoso para dosagem sérica de creatinina, proteínas totais e frações (albumina e globulina), <sup>30,58,130</sup> potássio, <sup>5,46,103,110,116</sup> cálcio, <sup>85</sup> magnésio <sup>8,18,56,70,101</sup> e tiroxina livre (T<sub>4</sub>) <sup>22</sup>. A partir dos dados obtidos no dia 1 e do valor da creatinina sérica, calculava-se a dose diária de cada paciente pelo escore de NICHOLSON & DOBBS. As 8 características necessárias ao preenchimento do mesmo são: paciente externo ou internado, sexo, idade, peso, grau de capacidade funcional, ritmo cardíaco, creatinina sérica e emprego ou não de diurético. Na segunda entrevista (dia 2 ou 3), colhia-se nova amostra para dosagem sérica de digoxina. Concomitantemente, aos pacientes externos era entregue um frasco contendo comprimidos de LANOXIN® em uma das apresentações disponíveis (0,0625 mg, 0,125 mg ou 0,25 mg) e em quantidade exata para uso diário durante 3 semanas, conforme o esquema posológico ditado pelo escore de NICHOLSON & DOBBS. Outras informações (horário de tomada, data de retorno, etc.) eram registradas por escrito, dando-se ênfase especial à observância escrupulosa da posologia prescrita. Nos pacientes hospitalizados, efetuava-se a coleta para dosagem de digoxina sérica nas mesmas condições, ficando porém a administração diária da digoxina a cargo da equipe médico-hospitalar envolvida na pesquisa. Após 10 dias de medicação, apenas nos pacientes hospitalizados, nova determinação de creatinina sérica era praticada, o escore recalculado e a dose eventualmente modificada para os 10 dias restantes.

Na terceira entrevista, decorridas 3 semanas de esquema posológico domiciliar ou hospitalar (dia 20 ou 21), submetiam-se os pacientes à mesma bateria inicial de exames complementares, excluído o  $T_4$ . Indagava-se também sobre eventuais modificações ocorridas, durante o tratamento, quanto à capacidade funcional, sintomatologia ou uso de outras medicações.

As coletas de sangue para dosagem de digoxina sérica eram todas realizadas 24 horas  $\pm$  15 minutos após o paciente haver tomado sua última dose,<sup>34,83,22</sup> e as amostras estocadas a  $-20^\circ\text{C}$ ,<sup>77,98,129</sup> ocorrendo o mesmo com as amostras para dosagem de  $T_4$ .

O método escolhido<sup>95</sup> para as dosagens séricas de digoxina foi o de radioimunoensaio, conforme técnica adaptada de Smith et al.<sup>122</sup> usando-se "kits" [ $^{125}\text{I}$ ] da Diagnostic Products Corporation (DPC), Los Angeles, Calif., E.U.A. Dosava-se cada amostra em duplicata, e se fosse constatada diferença superior a 10% entre valores da mesma determinação, era repetido o procedimento. Os valores registrados eram inseridos na equação de DOBBS et al.<sup>34</sup> ( $\bar{C} = 0,37 + 1,08 C_t$ )\* para estimação da concentração sérica média de equilíbrio em digoxina (CSMED), exceto nos casos de função renal pobre, ou seja, com clearance da creatinina abaixo de 50 ml/min (estimado a partir de creatinina sérica pelo nomograma de Siersbaek-Nielsen<sup>106</sup>). Nesses paciente, onde o aumento do tempo de meia-vida plasmática determina um achatamento da curva de biodisponibilidade da digoxina, o emprego da equação era

\* $\bar{C}$  (nmol/l): Concentração média de equilíbrio

$C_t$  (nmol/l): Concentração sérica na 24ª hora.

considerado dispensável e os níveis séricos da 24ª hora adotados como expressão direta da concentração média nas 24 horas<sup>34,83</sup>.

As dosagens de T<sub>4</sub> também foram executadas por radioimunoensaio, com "kits" [<sup>125</sup>I] da DPC. As determinações bioquímicas integravam a rotina do laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas, obedecendo portanto a normas técnicas padronizadas. Todos os valores laboratoriais obtidos foram expressos em unidades S.I. (Système International), de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde.<sup>81</sup>

## ANÁLISE DOS DADOS

O tratamento estatístico dos dados foi efetuado no Centro de Computação Eletrônica da Universidade Federal do Paraná, utilizando-se os programas do pacote estatístico S.P.S.S. (Statistical Package for the Social Sciences)<sup>84</sup>.

Para comparação das médias numéricas e categóricas, foram empregados respectivamente os testes "t" de Student e do  $\chi^2$ ; aplicou-se o teste de Duncan às comparações de médias múltiplas. Nas análises de regressão linear simples ( $y = a + bx$ ), foram usados os coeficientes de Spearman para correlação de variáveis categóricas e de Pearson para correlação de variáveis numéricas e/ou categóricas. Na análise

de regressão linear múltipla ( $Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k$ ), a equação foi ajustada pelo método clássico (não hierárquico). Todas as médias foram calculadas e apresentadas com seus respectivos desvios-padrão.

**RESULTADOS**

A análise dos resultados foi conduzida em duas etapas:

a) avaliação do escore de NICHOLSON & DOBBS, comparando entre si os dados levantados antes e após o emprego do mesmo;

b) detecção das correlações existentes entre as concentrações séricas médias de equilíbrio em digoxina (CSMED) e as outras variáveis estudadas. Para tanto, levaram-se em conta apenas os dados obtidos após o emprego do escore, face ao alto índice de inobservância da digitaloterapia inicialmente prescrita.

## 1. DADOS OBTIDOS ANTES E APÓS O EMPREGO DO ESCORE

### 1.1. Dose diária

As médias das doses diárias prescritas aos 58 pacientes antes (1ª fase) e após (2ª fase) o emprego do escore foram semelhantes,  $0,24 \pm 0,05$  mg e  $0,24 \pm 0,12$  mg respectivamente (Tabela Ib). O uso do escore levou, no entanto, a uma sensível diversificação dos esquemas posológicos: na 1ª fase, a dose diária mais prescrita foi 0,25 mg (88% dos pacientes); na 2ª fase, essa porcentagem caiu para 22,4%, ocorrendo am-

pla redistribuição das posologias (Tabela Ia, Figura 1), tanto para mais (doses diárias  $>0,25$  mg) quanto para menos (doses diárias  $<0,25$  mg). Das 7 modalidades posológicas previstas pelo escore de NICHOLSON & DOBBS, apenas 6 foram aproveitadas em nossa série, não sendo administrada em nenhum caso a dose diária mínima de  $0,0625$  mg.

Vale salientar ainda que, na 2ª fase, o coeficiente de correlação entre dose diária expressa em mg e frequência cardíaca foi pouco expressivo ( $r = 0,104$ ,  $p >0,05$ ).

### 1.2 Classe funcional e frequência cardíaca

(Tabelas IIa e IIb, Figura 2)

Houve diferença altamente significativa entre grau de insuficiência cardíaca na 1ª e na 2ª fase ( $p <0,001$ ), observando-se uma melhora global da capacidade funcional dos pacientes na 2ª fase; 3 pacientes apenas apresentaram piora da sua classe funcional durante o emprego do escore. No que tange à frequência cardíaca, verificou-se redução moderada porém significativa da mesma na 2ª fase (média de  $83 \pm 18$  spm nesta contra  $89 \pm 18$  spm na 1ª fase  $p <0,05$ ).

### 1.3 Intoxicação digitálica (Tabela III, Figura 3)

O emprego do escore acompanhou-se de uma diminuição significativa ( $p <0,001$ ) na prevalência de intoxicação di-

gitálica. O número total de pacientes com sinais eletrocardiográficos de intoxicação digitálica baixou de 22 para 15 (redução de 32%). Excluídos os portadores de enfermidade capaz de mimetizar eletrocardiograficamente a intoxicação digitálica (cardiopatia chagásica, cardite reumática), essa diferença aumentou para 50%, ou seja 8 casos de intoxicação digitálica provável ou possível na 2ª fase, contra 16 na 1ª.

#### 1.4 Concentração sérica média de equilíbrio em digoxina (CSMED)

A média das CSMED não variou significativamente com o emprego do escore (1,94 nmol/l na 1ª fase e 1,80 na 2ª fase). Contudo, enquanto na 1ª fase apenas 25 pacientes (43,1%) apresentavam níveis séricos de digoxina dentro da faixa terapêutica, na 2ª fase esse número subiu para 40 (69,0%), às expensas de uma expressiva diminuição ( $p < 0,01$ ) dos casos hipo e hiperdigitalizados (Tabela IVa, Figura 4).

## 2 . FATORES DE VARIAÇÃO DAS CSMED NA 2ª FASE

### 2.1 Regressão linear simples

Uma relação de regressão linear foi ajustada entre as CSMED e diversas outras variáveis, características de cada paciente e consideradas individualmente. As variáveis que melhor se correlacionaram com as CSMED foram, por ordem decrescente de significância de r: doença pulmonar obstrutiva

crônica (DPOC), creatinina sérica, sexo, hidróxido de alumínio, diurético, ritmo cardíaco, potássio sérico, espironolactona e dose diária expressa em  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . As demais variáveis estudadas evidenciaram um grau muito baixo ou nulo de correlação com as CSMED.

## 2.2 Regressão linear múltipla (Tabela VI)

Apenas 6 das variáveis melhor correlacionadas com as CSMED na regressão simples foram consideradas na regressão múltipla (dose diária em  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , sexo, diurético, ritmo cardíaco, creatinina e potássio séricos). A exclusão das demais deveu-se ao fato de serem características pouco representativas do conjunto dos pacientes. O coeficiente de correlação múltipla encontrado foi 0,457; em outros termos apenas  $100 \times r^2 = 20,9\%$  da variância das CSMED pode ser explicada pela influência das 6 variáveis escolhidas.

## 2.3 Comportamento das CSMED nas características principais

### 2.3.1 Dose Diária (Tabela VII)

Apesar do emprego de 6 esquemas posológicos diferentes, houve variação pequena, não estatisticamente significativa pelo teste de DUNCAN, entre as respectivas CSMED médias alcançadas. Chama atenção apenas o fato de que a média mais baixa de concentração sérica em digoxina foi registrada no grupo de 5 pacientes que receberam a dose máxima de 0,500 mg/dia.

### 2.3.2 Intoxicação digitálica (Tabelas VIIa VIIb)

Apesar de não estatisticamente significativa, houve diferença entre as CSMED dos pacientes com e sem evidências eletrocardiográficas de intoxicação digitálica. Observa-se na tabela VIIb que os pacientes portadores de intoxicação provável e possível apresentaram níveis séricos médios em digoxina de  $2,16 \pm 81$  nmol/l contra  $1,75 \pm 0,50$  nmol/l no grupo sem intoxicação.

### 2.3.3 Outras características

2.3.3.1 - Foram consideradas aqui (Tabela IX - Figura 5) somente as características que, nas análises de regressão, apresentaram melhor nível de correlação com as CSMED (exceto a dose diária, já comentada em parágrafo anterior). Em relação às variáveis sexo, hidróxido de alumínio, diurético, ritmo cardíaco, potássio sérico e espironolactona, o comportamento das CSMED foi relativamente homogêneo. Já nos pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e com função renal alterada (creatinina  $> 107$   $\mu$  mol/l), foram verificadas CSMED significativamente mais elevadas do que nos pacientes sem aquelas condições.

2.3.3.2 - Merece menção especial uma variável cuja importância tem sido repetidamente salientada na literatura: a quinidina. Em virtude do pequeno número de pacientes em uso desse medicamento, reunimos 3 casos da 1ª fase, com o

único registrado na 2ª. Os resultados demonstraram a existência de níveis séricos nitidamente mais elevados nesses pacientes do que nos demais (Tabela X).

**DISCUSSÃO**

Apesar do grande progresso registrado na compreensão dos mecanismos de ação, farmacocinética e efeitos colaterais da digoxina, ainda não se conseguiu padronização adequada para a prescrição desse medicamento.

O advento das dosagens da digoxina pelo método de radioimunoensaio em 1969<sup>111</sup> permitiu definir faixas de concentrações séricas consideradas "subterapêuticas", "terapêuticas" e potencialmente tóxicas.<sup>2,4,10,17,20,21,24,31,35,36,28,40,45,57,60,68,77,98,103,111,114,124,125,129</sup>

Com raras exceções, a literatura destaca no entanto a existência de zonas de superposição nessas diversas faixas.<sup>2,5,9,21,40,103,107,111,114</sup> Não é nada excepcional, por exemplo, pacientes com evidências clínicas de intoxicação digitálica apresentarem níveis séricos "terapêuticos" de digoxina e vice-versa.<sup>126</sup> Alguns autores chegaram a contestar a validade das determinações da digoxina sérica,<sup>61</sup> por não encontrarem relação alguma entre as mesmas e os achados clínicos.<sup>44,59</sup>

Cabe salientar desde já que o presente trabalho pouco contribuiu para o esclarecimento desse assunto. Embora tenhamos observado níveis séricos mais elevados no grupo de pacientes portadores de intoxicação digitálica do que nos demais, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Tal fato pode ser explicado pelo número relativamen-

te pequeno de casos de intoxicação digitalica possível ou provável registrados em nossa série.

Não nos podendo valer de experiência própria, preferimos, assim, aderir à opinião de SMITH que recentemente, em revisão minuciosa da literatura, chega à conclusão de que as determinações séricas representam um auxílio valioso no manejo terapêutico da digoxina e na prevenção dos seus efeitos indesejáveis, especialmente quando interpretadas no contexto clínico de cada paciente.<sup>113</sup>

Seguindo essa linha de pensamento, optamos por avaliar o escore de NICHOLSON & DOBBS, adotando como critério principal de eficiência do mesmo as concentrações séricas médias de equilíbrio em digoxina (CSMED). Em etapa posterior, lançamos mão dos dados individuais e complementares levantados na 2ª fase e procuramos detectar as associações existentes entre o estado clínico-cardiológico, os elementos laboratoriais e os níveis séricos de digoxina.

O emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS coincidiu com melhora significativa do grau de insuficiência cardíaca e redução também significativa da prevalência de intoxicação digitalica no grupo estudado (Tabelas IIa e III, Figuras 2 e 3). Quanto às CSMED, comportaram-se de forma muito diferente antes e após o emprego do escore (Tabela IV, Figura 4). Na segunda fase, as concentrações obtidas foram muito próximas das estimativas estabelecidas por NICHOLSON et al.<sup>83</sup>, demonstrando de modo inequívoco a eficiência do método, além da sua reconhecida simplicidade.

A explicação para esses resultados favoráveis reside na diversificação posológica acarretada pelo escore, que permitiu melhor adequação das doses prescritas ao perfil clínico-laboratorial de cada paciente. Ninguém ignora, por exemplo, que a digoxina tem eliminação preponderantemente renal<sup>9,20,25,26,27,33,36,40,42,45,48,53,63,66,72,87,88,92,97,99,104,108,117,118,125,126</sup>, não sendo assim cabível que um nefropata crônico receba a mesma dose do produto que um paciente dotado de função renal normal. O mesmo ocorre nos pacientes idosos, mais propensos ao desenvolvimento de intoxicação digitalica e que, por esse motivo, devem receber doses menores de digoxina.<sup>3,4,36,90,128</sup> Na prática, infelizmente, tais princípios tornam-se de difícil aplicação pelo fato de a digoxina sólida disponível no Brasil ter apresentação única de 0,25 mg. A administração de doses menores só é possível através a fragmentação dos comprimidos, ou a ampliação dos intervalos posológicos. Tanto um quanto outro desses procedimentos deixam muito a desejar. O primeiro torna a digitaloterapia imprecisa, pois, se a quantidade de produto ativo presente no comprimido inteiro é perfeitamente conhecida, ninguém pode, em compensação, prever o teor em digoxina de um comprimido fragmentado.<sup>17</sup> O segundo justifica-se apenas em presença de função renal comprometida; do contrário, expõe o paciente aos inconvenientes da hipodigitalização.<sup>6</sup> Ambos, finalmente, dificultam ao paciente a correta observância de sua medicação, por infringirem um princípio básico da farmacoterapia: quanto mais simples o esquema posológico maior a adesão ao tratamento.

Ainda no que tange à análise dos resultados obtidos através o emprego do escore, é interessante notar a inexistência de correlação entre dose diária e frequência cardíaca. Fica portanto mais uma vez refutado o conceito, ainda bastante difundido, segundo o qual a ação bradicardisante dos digitálicos guardaria, sem distinção de ritmo cardíaco (sinusal ou fibrilação atrial), proporção direta com a dose administrada. Na verdade, é apenas em presença de fibrilação atrial que a ação cronotrópica negativa da digital pode constituir um indício válido da eficiência do tratamento.<sup>66</sup>

Como já frisamos anteriormente, a interpretação dos dados referentes à 1ª fase de nosso trabalho ficou prejudicada, pois nessa etapa não dispúnhamos de recurso algum para comprovar a veracidade das informações dos pacientes sobre a real observância da digitaloterapia prescrita. Ao analisarmos porém os resultados das dosagens séricas de digoxina, verificamos a existência de elevada porcentagem de subdigitalização na fase pré-escore (20 pacientes ou seja 34,5%).

Por outro lado, se aos pacientes com concentrações séricas "terapêuticas" e aos subdigitalizados foram prescritas doses médias de digoxina praticamente iguais (0,240 mg e 0,238 mg respectivamente), só nos resta admitir que a hipodigitalização da 1ª fase tenha decorrido principalmente de falhas no cumprimento do esquema terapêutico recomendado.

Esse achado é condizente com os relatos da literatura, que situam entre 22 e 48% a porcentagem de inobservância na digitaloterapia.<sup>20,28,67,77,127</sup> Contrariamente aos da 1ª fase, os dados provenientes do uso da digoxina na 2ª fase

parecem-nos fidedignos, passíveis de abordagem estatística coerente. Isto porque, para conseguirmos a máxima adesão dos pacientes ao tratamento, procuramos, em primeiro lugar, garantir seu condicionamento psicológico em torno da importância de uma digitaloterapia corretamente cumprida; além disso, cada paciente recebeu os comprimidos a serem tomados em número exato e as instruções por escrito para seu adequado uso.

As equações de regressão linear simples ajustadas entre as CSMED e as trinta outras variáveis consideradas na 2ª fase (Tabelas Va e Vb) foram pouco expressivas em termos de significância estatística dos coeficientes de correlação. Algumas delas, contudo, destacaram-se por apresentar, de maneira mais estreita, essa correlação, justificando por isso o registro dos achados a seu respeito. Cabem essas considerações ainda mais, ao constataremos que essas mesmas variáveis são reconhecidas na literatura como capazes, potencialmente, de interferir na farmacocinética da digoxina. Dentre elas, observamos que o sexo, a creatinina, o uso de diuréticos e o ritmo cardíaco já integram o escore de NICHOLSON & DOBBS. Isso nos leva a pensar que essas quatro variáveis não tenham recebido cotação plenamente adequada por parte de NICHOLSON et al. Pensamos também que as quatro características do escore (paciente externo ou internado, idade, peso, atividade física) que não constam da nossa relação de variáveis principais, foram corretamente cotadas pois conseguiram anular ou pelo menos reduzir de forma apreciável as variações que normalmente acarretariam nos níveis séricos da 2ª fase.

Detendo-nos agora na análise individual das diversas variáveis supramencionadas (Tabela IX, Figura 5), observamos de início que, nos 5 pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica em nossa série, os níveis séricos de digoxina foram significativamente superiores aos dos pacientes não afetados por essa doença. Tal fato, embora confirmado pela literatura,<sup>9,69</sup> não encontrou ainda uma explicação satisfatória. Existem, sim, amplas evidências de que os portadores de DPOC apresentem uma sensibilidade exacerbada aos glicosídeos cardiotônicos, especialmente à digoxina, podendo com facilidade desenvolver intoxicação digitálica, mesmo em presença de níveis séricos considerados terapêuticos.<sup>16,36,44,49,90,92</sup>

A variável numérica que alcançou o melhor índice de correlação na regressão simples foi a creatinina (Figura 6). Os pacientes com concentrações séricas de digoxina superiores a 2,56 nmol/l, portanto potencialmente tóxicas, tiveram níveis de creatinina significativamente mais altos ( $p < 0,05$ ) do que os pacientes com concentrações "terapêuticas". Esse resultado confirma de maneira inequívoca o papel primordial da função renal na farmacocinética da digoxina. Embora alguns estudos sugiram que uma pequena fração da digoxina filtrada pelo glomérulo possa ser reabsorvida a nível tubular,<sup>37,53,79</sup> existe um consenso quase unânime em considerar verdadeiro o princípio da correlação linear entre constante de eliminação da digoxina e clearance da creatinina endógena.<sup>4,12,16,26,25,36,63,72,88</sup> Por outro lado, tendo em vista a dificuldade técnica de se praticar determinações rotineiras do clearance da creatinina, cabe salientar a grande

vantagem representada pelo uso da creatinina sérica como critério de avaliação da função renal, fato amplamente confirmado neste trabalho.

A presença do sexo entre as características que melhor explicaram a variação das CSMED pode, a primeira vista, causar alguma surpresa. Na verdade, se considerarmos que uma das variáveis usadas por SIERBAEK-NIELSEN et al. na elaboração do seu nomograma para estimação do clearance da creatinina a partir da creatinina sérica foi exatamente o sexo (além do peso e da idade<sup>106</sup>) e, se aceitarmos o princípio da relação linear entre clearance da creatinina e da digoxina, é perfeitamente lícito acreditar que o sexo possa ter alguma influência no comportamento dos níveis séricos de digoxina.<sup>83</sup> Chamou-nos a atenção, porém, o fato de a relação entre sexo e CSMED ter-se dado no sentido inverso ao esperado ou seja: as mulheres, habitualmente dotadas de um clearance de creatinina menor e de um volume de distribuição inferior ao dos homens, apresentaram paradoxalmente os níveis séricos de digoxina mais baixos. A única explicação racional para tal fenômeno é que a cotação atribuída pelo escore à característica "sexo masculino" tenha sido elevada demais, contribuindo assim para a inversão da tendência esperada nas variações das CSMED.

A variável "hidróxido de alumínio" também se comportou de maneira paradoxal; enquanto a literatura salienta o papel dos antiácidos como fatores limitantes da absorção intestinal dos digitálicos,<sup>10,13,16,17,36,50,126</sup> os 7 pacientes em uso de hidróxido de alumínio na nossa série apresentaram níveis médios de digoxina sérica mais elevados que os demais. Não temos explicação plausível para o fato, mas ca-

be-nos lembrar que, no que tange a essa variável, os resultados aqui apresentados constituem apenas uma tendência, não permitindo qualquer inferência segura, tendo em vista o reduzido número de casos coletados e a falta de significância estatística verificada na comparação das médias.

Entre os medicamentos mais freqüentemente associados aos digitálicos no tratamento da insuficiência cardíaca, os diuréticos ocupam sem dúvida o primeiro lugar, especialmente os tiazídicos e diuréticos de alça. Tendo em vista o conceito de que o íon potássio exerce uma inibição competitiva sobre a fixação dos glicosídeos cardiotônicos à membrana celular,<sup>3</sup> a ação kaliurética — e portanto hipokalemizante — dos diuréticos tem sido apontada como um dos fatores potencializadores ou precipitantes<sup>4,17,36,63,66,87,90,117</sup> da toxicidade digitálica. Existe porém um outro conceito muito menos difundido, segundo o qual os diuréticos, por determinarem uma redução do índice de filtração glomerular, causariam uma elevação dos níveis séricos de digoxina.<sup>12,113</sup> Foi provavelmente o que aconteceu em nossa série, onde os pacientes em uso de diuréticos apresentaram níveis séricos mais elevados do que os demais.

A variável "ritmo cardíaco", embora apresentando um coeficiente de correlação de 0,143, considerado razoável no contexto do presente trabalho, não se presta a maiores comentários pois a diferença de CSMED entre pacientes em ritmo sinusal e portadores de fibrilação atrial ou BAV total foi desprezível (< 2 nmol/l). De qualquer maneira, o registro de níveis séricos de digoxina discretamente mais elevados no grupo "sinusal" opõe-se ao conceito expresso na li-

teratura, segundo o qual as concentrações séricas de digoxina mais elevadas seriam encontradas em pacientes com fibrilação atrial.<sup>9</sup>

Outra das variáveis melhor correlacionadas com as CSMED em nosso estudo foi o potássio sérico. Contudo, verificamos a existência de apenas um caso de hipotassemia no grupo da 2ª fase, o que invalida por completo qualquer discussão dos resultados obtidos.

Finalmente, a correlação observada entre a variável "espirolactona" e os níveis séricos de digoxina coincide com as conclusões dos diversos relatos da literatura sobre o assunto.<sup>1,16,55,123</sup> A espirolactona parece interferir diretamente na eliminação da digoxina, inibindo sua secreção tubular renal e propiciando portanto uma elevação de 25 a 33% dos seus níveis séricos.<sup>16</sup> Em nossa série essa porcentagem chegou apenas a 16%, o que não representa uma diferença estatisticamente significativa.

Embora a quinidina não se inclua no rol das variáveis acima relacionadas, julgamos útil tecer algum comentário a seu respeito. A literatura médica dos últimos anos tem conferido ênfase incomum aos perigos potenciais da associação quinidina-digoxina.<sup>10,16,23,36,52,73,113</sup> Ao que tudo indica, os pacientes submetidos a esse esquema apresentariam: a) uma redução do volume de distribuição da digoxina por diminuição da fixação da mesma às membranas celulares.<sup>23,73</sup> b) uma redução do clearance renal da digoxina.<sup>52</sup> A associação desses dois mecanismos teria como consequência uma elevação de 20 a 300% dos níveis séricos de digoxina, bastando para isso a administração conjunta dos dois medicamentos por pe-

ríodo superior a 3 dias.<sup>23</sup> Nossa experiência, por pequena que seja (3 casos na 1ª fase e 1 caso na 2ª fase) merece ser relatada: de fato, em todos os casos onde a associação foi verificada, registramos níveis séricos de digoxina acima de 2,56 nmol/l (Tabela X). Apesar desses dados não terem valor nenhum do ponto de vista estatístico, nossa opinião é de que devam constituir matéria para reflexão e, na medida do possível, gerar em nosso meio estudos clínicos mais bem documentados.

Resta-nos agora analisar os resultados obtidos na regressão múltipla (Tabela VI). O coeficiente de correlação múltipla alcançado (0,457) deu origem a um coeficiente de determinação de 20,9%; em outras palavras, 20,9% apenas da variância dos níveis séricos de digoxina na 2ª fase foram explicados pela combinação linear das 6 variáveis consideradas na regressão. Essa porcentagem, aparentemente baixa, na realidade deve ser interpretada em termos de proporções absolutas da variância explicada e inexplicada. As CSMED da 2ª fase apresentaram uma variância de 0,352 nmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. Se compararmos esse valor com os da literatura (JELLIFFE: 2,644 nmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>;<sup>65</sup> HEINZ: 0,839 nmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>;<sup>55</sup> PECK: 0,446 nmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>;<sup>91</sup> WAGNER: 0,360 nmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>),<sup>122</sup> chegamos à conclusão de que nosso nível de variância é bastante baixo. Tal fato reflete, antes de mais nada, a eficiência do escore de NICHOLSON & DOBBS, cujo emprego, além de assegurar níveis terapêuticos de digoxina em 69% dos pacientes, fez com que houvesse uma dispersão muito pequena das concentrações séricas em torno da média global alcançada. No entanto, apesar de não elevado o nível de variância encontrado, a análise de regressão

conseguiu, com seus 20,9% de coeficiente de determinação reduzi-lo mais ainda, trazendo para 0,278  $\text{nmol}^2/\text{l}^2$  a margem de variância ainda inexplicada.

Diversos autores tentaram, como fizemos neste trabalho, determinar a porcentagem "explicável" da variância total da digoxinemia obtida em suas séries. Esses dados encontram-se resumidos na Tabela XI, onde podemos observar que o coeficiente de determinação fornecido por nossa análise de regressão em pouco difere da maioria dos demais, isto é, a baixa proporção de variância explicada é um achado comum, e não limitado ao nosso estudo. Embora desconheçamos razões precisas para esse fenômeno, alguns pontos merecem ser salientados:

A) o volume aparente de distribuição, tanto interpaciente quanto intrapaciente, varia certamente de maneira apreciável de acordo com as modificações da proporção concentração plasmática/concentração tecidual da digoxina.<sup>6,122</sup> Essa relação depende basicamente da fixação glicosídica aos diversos compartimentos orgânicos, ela mesma sujeita às variações da massa desses compartimentos, do seu aporte sanguíneo e das suas constantes de fixação.<sup>55</sup> Por sua vez, a fixação específica da digoxina aos tecidos depende de vários fatores: a) concentrações eletrolíticas intra e extracelulares, cujas variações não foram registradas neste estudo; b) função renal; c) função tireóidea; d) outras condições ainda não esclarecidas.

B) a técnica empregada na dosagem sérica da digoxina comporta, sem dúvida, uma determinada margem de erro, cuja estimação não foi efetuada neste trabalho.

C) apesar de todo o esforço dispendido na tentativa de obter dos pacientes externos uma plena adesão à digoxinoterapia prescrita, não é impossível que algum caso de inobservância tenha escapado à nossa vigilância, mesmo na 2ª fase.

D) ainda carecem de estudos bem documentados alguns fatores que talvez possam fornecer respostas mais concretas ao problema da variação da sensibilidade individual aos digitálicos; são eles os fatores de natureza genética,<sup>121</sup> neurológica,<sup>47</sup> ambiental (stress)<sup>82</sup> e dietética<sup>120</sup>.

A arte de prescrever corretamente os digitálicos sempre foi, e continua sendo, motivo para polêmicas e controvérsias. Acreditamos, porém, que a racionalização progressiva dos métodos de prescrição deva, em futuro próximo, surtir amplos benefícios, tanto para os pacientes, principais ameaçados pelos perigos da hipo ou da hiperdigitalização, como para os médicos, sobre os quais recai a plena responsabilidade pelas consequências às vezes desastrosas de um manejo posológico inadequado.

Nessa perspectiva, consideramos que o presente trabalho tenha cumprido seu papel, trazendo à tona alguns dos inúmeros problemas inerentes à digitaloterapia, e contribuindo para a solução dos mesmos com medidas ao alcance de qualquer médico, seja ele cardiologista ou não. Com isso, espera-se ver cada vez mais desmentidas as palavras

de ceticismo proferidas há quase duzentos anos pelo próprio Withering: "It is much easier to write upon a disease than upon a remedy. The former is in the hands of nature, and a faithful observer with an eye of tolerable judgment, cannot fail to delineate a likeness. The latter will ever be subject to the whims, the inaccuracies, and the blunders of mankind" (citado por SMITH<sup>113</sup> ).

**CONCLUSÕES**

1. O método de Nicholson & Dobbs revelou-se útil, como sistema de escore, para a prescrição de digoxina, confirmando a simplicidade e eficiência de sua aplicação.

2. A obtenção de níveis "terapêuticos" de digoxina no soro guarda estreita relação com o perfil clínico-laboratorial de cada paciente.

3. O sistema de escore, respeitando as características individuais, permite ampla diversificação posológica e conseqüentemente, melhor adequação da digitaloterapia. Para tanto, é necessário dispor de digoxina sólida em apresentações comerciais microdosadas.

4. Nos pacientes externos, é flagrante a inobservância dos esquemas terapêuticos preconizados. A prescrição da digoxina através o método de escore não adiciona dificuldades nesse sentido, desde que feitas recomendações minuciosas.

5. A melhora altamente significativa da capacidade funcional (grau de insuficiência cardíaca) quando o tratamento obedeceu ao sistema de escore permite atribuir essa vantagem ao seu emprego.

6. A importante redução da intoxicação digitalica na fase de terapêutica aplicando o método de esco-

re parece depender de modo expressivo da utilização desse sistema.

7. Não foi observada proporção direta entre dose de digoxina administrada e efeito cronotrópico alcançado, sendo portanto desaconselhado o uso do mesmo como critério de eficiência da digitaloterapia.

8. Os pacientes com níveis séricos de creatinina superiores a  $107 \mu\text{mol/l}$  apresentaram concentrações séricas significativamente mais elevadas de digoxina, confirmando a estreita vinculação da farmacocinética deste medicamento com a função renal.

9. A presença de doença pulmonar obstrutiva crônica coincidiu com níveis séricos mais altos de digoxina, justificando-se digitaloterapia mais cautelosa nos portadores dessa afecção.

10. A quinidina apresenta efeito potencializador sobre a digoxina, fato da maior importância prática e que merece investigação ulterior.

11. Apesar do grande número de variáveis consideradas neste estudo, permanece alta a porcentagem inexplicada da variância dos níveis séricos de digoxina, justificando-se estudos mais amplos para identificar os fatores responsáveis por tal fenômeno.

12. Embora reconhecendo as limitações do sistema, a prescrição racional de digoxina pelo mesmo propiciada mostra-se superior ao método intuitivo, mais empírico, tradicionalmente empregado.

TABELAS

TABELA I.a - Dose diária antes e após o emprego do escore de NICHOLSON &amp; DOBBS (número de pacientes).

DOSE DIÁRIA (mg)	NÚMERO DE PACIENTES (%)		SIGNIFICÂNCIA
	1ª Fase	2ª Fase	
0,09375	0 ( )	8 (13,8%)	N.S. <sup>⊙</sup>
0,125	6 (10,3%)	9 (15,5%)	
0,1875	0 ( - )	12 (20,7%)	
0,250	51 (87,9%)	13 (22,4%)	
0,375	0 ( - )	11 (19,0%)	
0,500	1 ( 1,7%)	5 ( 8,6%)	

<sup>⊙</sup>  $\chi^2$ .

TABELA I.b - Dose diária média antes e após o emprego do escore de NICHOLSON &amp; DOBBS.

	MÉDIA $\pm$ D.P. <sup>⊕</sup>		SIGNIFICÂNCIA
	1ª Fase	2ª Fase	
Dose diária (mg)	0,24 $\pm$ 0,05 (n = 58)	0,24 $\pm$ 0,12 (n = 58)	N.S. <sup>★</sup>

★ "t" de Student.

⊕ Desvio-padrão.

TABELA II.a - Grau de insuficiência cardíaca (I.C.) antes e após o emprego do escore de NICHOLSON &amp; DOBBS.

GRAU I.C.	NÚMERO DE PACIENTES (%)		SIGNIFICÂNCIA
	1ª Fase	2ª Fase	
I	5 ( 8,6%)	8 (13,8%)	
II	17 (29,3%)	18 (31,0%)	
III A	18 (31,0%)	18 (31,0%)	$p < 0,001^{\oplus}$
III B	8 (13,8%)	10 (17,2%)	
IV	10 (17,2%)	4 ( 6,9%)	

$\oplus \chi^2$ .

TABELA II.b - Frequência cardíaca (F.C.) antes e após o emprego do escore de NICHOLSON &amp; DOBBS.

	MÉDIA $\pm$ D.P. <sup>⊕</sup>		SIGNIFICÂNCIA
	1ª Fase	2ª Fase	
F.C. (spm)	88,7 $\pm$ 20,9 (n = 58)	82,8 $\pm$ 18,3 (n = 55)	$p < 0,05^{\star}$

$\star$  "t" de Student.

$\oplus$  Desvio-padrão.

TABELA III - Intoxicação digitálica (I.D.) antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS.

I.D.	NÚMERO DE PACIENTES (%)		SIGNIFICÂNCIA
	1ª Fase	2ª Fase	
Provável	3 ( 5,2%)	2 ( 3,4%)	
Provável + Doença <sup>Ⓜ</sup>	2 ( 3,4%)	2 ( 3,4%)	
Possível	13 (22,4%)	6 (10,3%)	p < 0,001 <sup>Ⓢ</sup>
Possível + Doença <sup>Ⓜ</sup>	4 ( 6,9%)	5 ( 8,6%)	
Ausente	36 (62,1%)	43 (74,1%)	
TOTAL I.D.	22 ( 37,9%)	15 (25,9%)	
PROVÁVEL + POSSÍVEL	16 (27,6%)	8 (13,8%)	

<sup>Ⓜ</sup> Doença capaz de mimetizar as manifestações E.G.C. da I.D.

<sup>Ⓢ</sup>  $\chi^2$ .

TABELA IV.a - Concentrações séricas médias de equilíbrio em digoxina (CSMED) antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS (número de pacientes).

CSMED (nmol/l)	NÚMERO DE PACIENTES (%)		SIGNIFICÂNCIA
	1ª Fase	2ª Fase	
< 1,28	20 (34,5%)	11 (19,0%)	p < 0,01 <sup>⊕</sup>
1,28-2,56	25 (43,1%)	40 (69,0%)	
> 2,56	13 (22,4%)	7 (12,1%)	

⊕  $\chi^2$ .

TABELA IV.b Média das CSMED antes e após o emprego do escore de NICHOLSON & DOBBS.

CSMED	MÉDIA $\pm$ D.P. <sup>⊕</sup>		SIGNIFICÂNCIA
	1ª Fase	2ª Fase	
(nmol/l)	1,94 $\pm$ 1,14 (n = 58)	1,80 $\pm$ 0,59 (n = 58)	N.S.*

\* "t" de Student.

⊕ Desvio-padrão.

TABELA V.a - Regressão linear simples (Coeficientes de SPERMAN).

Y = VARIÁVEL DEPENDENTE	X = VARIÁVEL INDEPENDENTE	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (r)	SIGNIFICÂNCIA
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Sexo	-0,176	0,094
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Externo/interno	0,015	0,454
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Cardiopatia isquêmica	-0,090	0,252
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Cardiopatia chagásica	0,007	0,480
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Doença pulmonar obstrutiva crônica	-0,353	0,003
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Grau de insuficiência cardíaca - 2ª fase	-0,014	0,458
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Outros diagnósticos	-0,030	0,413
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Diurético - 2ª fase	-0,151	0,129
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Intoxicação digitalica - 2ª fase	0,079	0,279
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Ritmo cardíaco	0,143	0,142
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Espironolactona - 2ª fase	-0,140	0,149
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Hidróxido de alumínio - 2ª fase	-0,163	0,111
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Cumarínico - 2ª fase	0,043	0,375
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Diazepan - 2ª fase	-0,024	0,429
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Amiodarona - 2ª fase	-0,091	0,247
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Cloreto de potássio - 2ª fase	-0,004	0,488

TABELA V.b - Regressão linear simples (Coeficientes de PEARSON).

Y = VARIÁVEL DEPENDENTE	X = VARIÁVEL INDEPENDENTE	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (r)	SIGNIFICÂNCIA	100 r <sup>2</sup>
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Idade (anos)	0,078	0,279	0,61%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Peso (kg)	0,014	0,458	0,02%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Altura (cm)	-0,038	0,388	0,15%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Superfície corporal (m <sup>2</sup> )	-0,056	0,339	0,31%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Frequência cardíaca (spm) - 2ª fase	-0,032	0,497	0,03%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Creatinina sérica (μmol/l) - 2ª fase	0,201	0,065	4,04%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Proteína total sérica (g/l) - 2ª fase	-0,017	0,449	0,03%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Albumina sérica (g/l) - 2ª fase	-0,076	0,285	0,58%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Globulina sérica (g/l) - 2ª fase	0,071	0,298	0,51%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Potássio sérico (mmol/l) - 2ª fase	0,143	0,142	2,04%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Cálcio sérico (mmol/l) - 2ª fase	-0,064	0,317	0,41%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Magnésio sérico (mmol/l) - 2ª fase	-0,006	0,481	0,00%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Dose diária (mg) - 2ª fase	0,087	0,258	0,76%
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	Dose diária (μg/kg) - 2ª fase	0,120	0,184	1,45%

TABELA VI - Regressão linear múltipla.

X = VARIÁVEL INDEPENDENTE	COEFICIENTE DE REGRESSÃO	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (r)	100 r <sup>2</sup>
Dose diária <sup>■</sup> (μg/kg) - 2ª fase	0,0739 x 10 <sup>-1</sup>	0,120	1,4%
Sexo <sup>▲</sup>	-0,124	0,248	6,2%
Diurético <sup>▲</sup> - 2ª fase	-0,343	0,202	4,1%
Ritmo cardíaco <sup>▲</sup>	0,132	0,140	2,0%
Creatinina sérica <sup>■</sup> (μmol/l) - 2ª fase	0,402 x 10 <sup>-2</sup>	0,236	5,6%
Potássio sérico <sup>■</sup> (mmol/l) - 2ª fase	0,145	0,127	1,6%

Y = Variável dependente = Concentração sérica média de equilíbrio em digoxina (nmol/l), na 2ª fase.

Coefficiente de correlação múltipla, r = 0,457 e 100r<sup>2</sup> = 20,9%.

<sup>▲</sup> Variáveis categóricas.

<sup>■</sup> Variáveis numéricas.

TABELA VII - Comportamento das CSMED de acordo com as doses empregadas.  
 Teste de Comparação Múltipla de DUNCAN.<sup>A</sup>

VARIÁVEL	F	d.f.	DOSES DIÁRIAS (mg) - 2ª FASE					
			0,09375 (n = 8)	0,125 (n = 9)	0,1875 (n = 12)	0,250 (n = 13)	0,375 (n = 11)	0,500 (n = 5)
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	0,103	5/52	1,61±0,67 <sup>Ⓜ</sup> a	1,91±0,82 a	1,78±0,53 a	1,61±0,40 a	2,21±0,53 a	1,53±0,20 a

<sup>A</sup> Médias seguidas pela mesma letra não diferem estatisticamente ao nível de 95% de probabilidade.

<sup>Ⓜ</sup> Média ± desvio-padrão.

TABELA VIII.a - Comportamento das CSMED de acordo com a presença ou não de intoxicação digitálica.  
 Teste de Comparação Múltipla de Duncan.<sup>△</sup>

VARIÁVEL	F	d/f.	INTOXICAÇÃO DIGITÁLICA - 2ª FASE				
			PROVÁVEL (n = 2)	PROVÁVEL+DOENÇA (n = 2)	POSSÍVEL (n = 6)	POSSÍVEL+DOENÇA (n = 5)	AUSENTE (n = 43)
CSMED - 2ª fase (nmol/l)	0,389	4/53	2,36±1,10 <sup>□</sup> a	1,76±0,39 a	2,10±0,80 a	1,61±0,87 a	1,75±0,50 a

<sup>△</sup> Médias seguidas pela mesma letra não diferem estatisticamente ao nível de 95% de probabilidade.

<sup>□</sup> Média ± desvio-padrão.

TABELA VIII.b - Comportamento das CSMED em pacientes sem intoxicação digitálica (I.D.) e com I.D. provável e possível.

	INTOXICAÇÃO DIGITÁLICA - 2ª FASE		
	AUSENTE	PROVÁVEL + POSSÍVEL	SIGNIFICÂNCIA
CSMED-2ª fase (nmol/l)	1,75±0,50 <sup>□</sup> (n = 43)	2,16±0,81 (n = 8)	N.S.*

\* "t" de Student.

<sup>□</sup> Média ± desvio-padrão.

TABELA IX. Comportamento das CSMED nas principais variáveis estudadas: DPOC, creatinina sérica, sexo, hidróxido de alumínio, diurético, ritmo cardíaco, potássio sérico e espironolactona.

VARIÁVEL	n	CSMED - 2ª FASE (nmol/l)	SIGNIFICÂNCIA	
DPOC	Sim	5	2,61±0,58 <sup>‡</sup>	p < 0,05*
	Não	53	1,72±0,53	
Creatinina sérica - 2ª fase (µmol/l)	< 107	47	1,69±0,52	p < 0,05
	> 107	11	2,24±0,67	
Sexo	Masculino	27	1,94±0,67	N.S.
	Feminino	31	1,67±0,09	
Hidróxido de alumínio - 2ª fase	Sim	7	2,00±0,50	N.S.
	Não	51	1,77±0,60	
Diurético - 2ª fase	Sim	47	1,86±0,60	N.S.
	Não	11	1,55±0,49	
Ritmo cardíaco	Sínusal	44	1,93±0,55	N.S.
	Outro	14	1,76±0,60	
Potássio sérico - 2ª fase (mmol/l)	< 3,5	1	2,03	N.S.
	3,5-4,5	36	1,79±0,09	
	> 4,5	21	1,80±0,15	
Espironolactona - 2ª fase	Sim	8	2,04±0,72	N.S.
	Não	50	1,76±0,56	

\* "t" de Student.

<sup>‡</sup> Média ± desvio-padrão.

TABELA X. Comportamento das CSMED nos pacientes em uso de quinidina.

VARIÁVEL	CSMED (nmol/l)				
	1ª Fase		2ª Fase		
	n	Média±D.P. <sup>□</sup>	n	Média±D.P.	
Quinidina	Sim	3	2,67±0,58	1	3,00
	Não	55	1,84±0,74	57	1,78±0,57

□ Média ± desvio-padrão.

TABELA XI - Digitaloterapia peroral e análise de regressão múltipla; coeficientes de determinação encontrados na literatura.

GLICOSÍDIO CARDIOTÔNICO	AUTORES	n	PARÂMETRO DE FUNÇÃO RENAL	COEFICIENTES DE DETERMINAÇÃO (100 r <sup>2</sup> )
Digoxina	PECK et al. (1973)	42	Creatinina sérica	17,6%
Digoxina	WAGNER et al. (1974)	48	Clearance da creatinina endógena	34,3%
Digoxina	SHEINER et al. (1974)	41	Creatinina sérica	56,0%
Digoxina	JOUANNOT et al. (1976)	40	Creatinina sérica	26,5%
Digoxina	RIETBROCK et al. (1978)	57	—	24,5%
$\beta$ -Actetildigoxina	HEINZ et al. (1979)	213	Creatinina sérica	21,4%
Digoxina	de ZUTTERE (1981)	58	Creatinina sérica	20,9%

**FIGURAS**

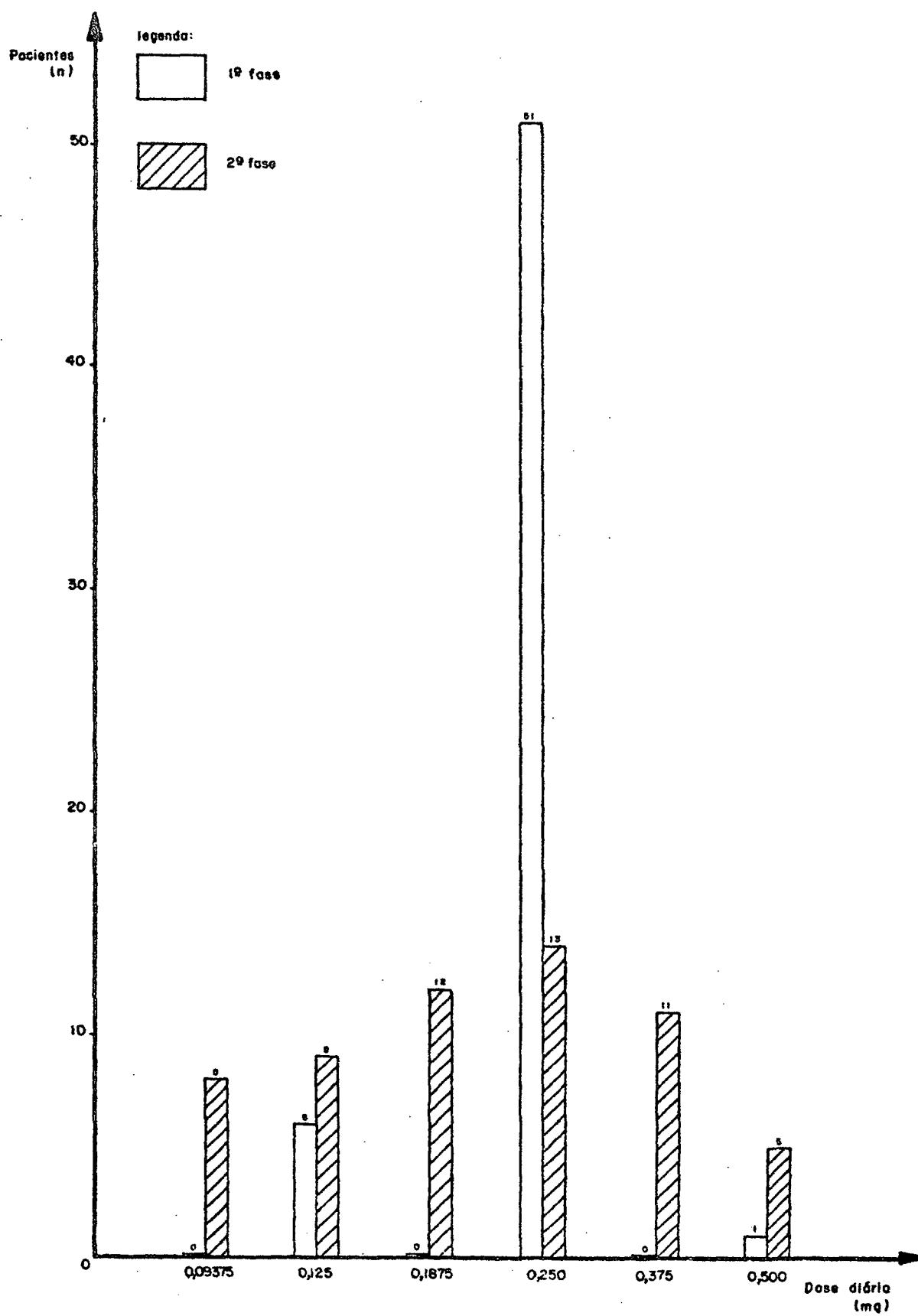


figura 1 - Demonstrativo das doses diárias antes e após o emprego do escore de Nicholson & Dobbs

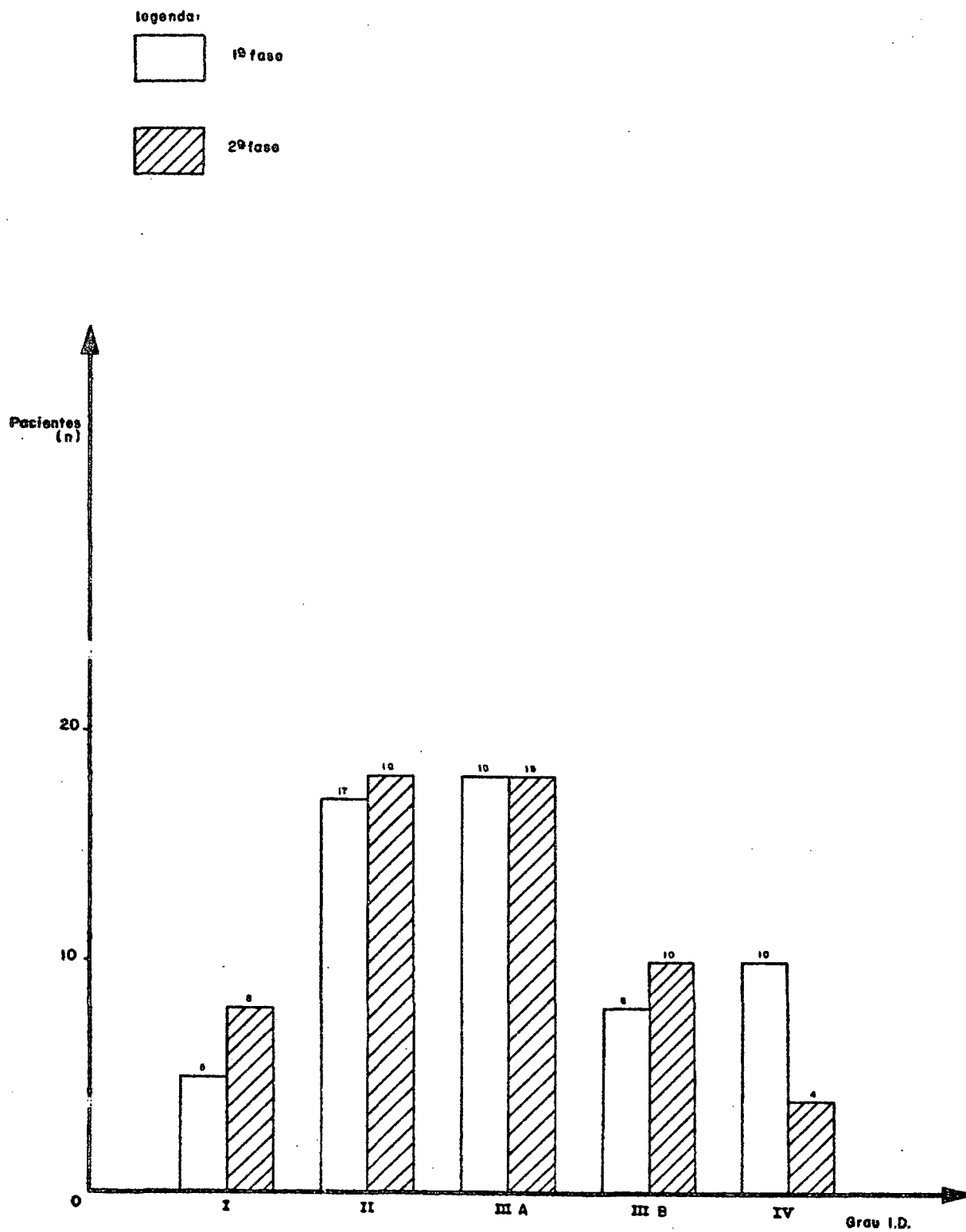


figura 2 - Demonstrativo do grau de insuficiência cardíaca (I.D.) antes e após o emprego de Nicholson & Dobbs

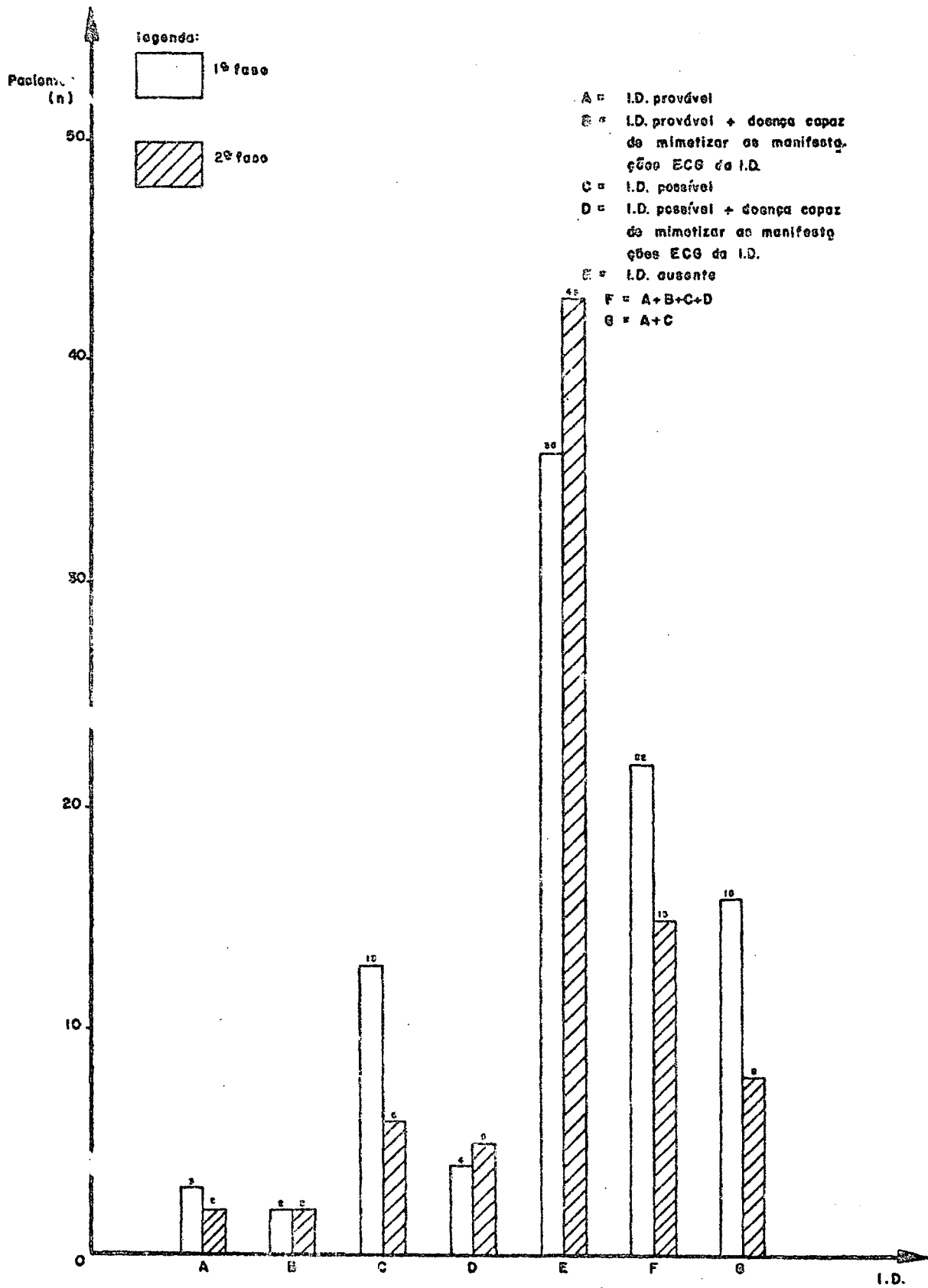


figura 3 - Demonstrativo da prevalência de intoxicação digitalis (I.D.) antes e após o emprego do escore de Nicholson & Dobbs

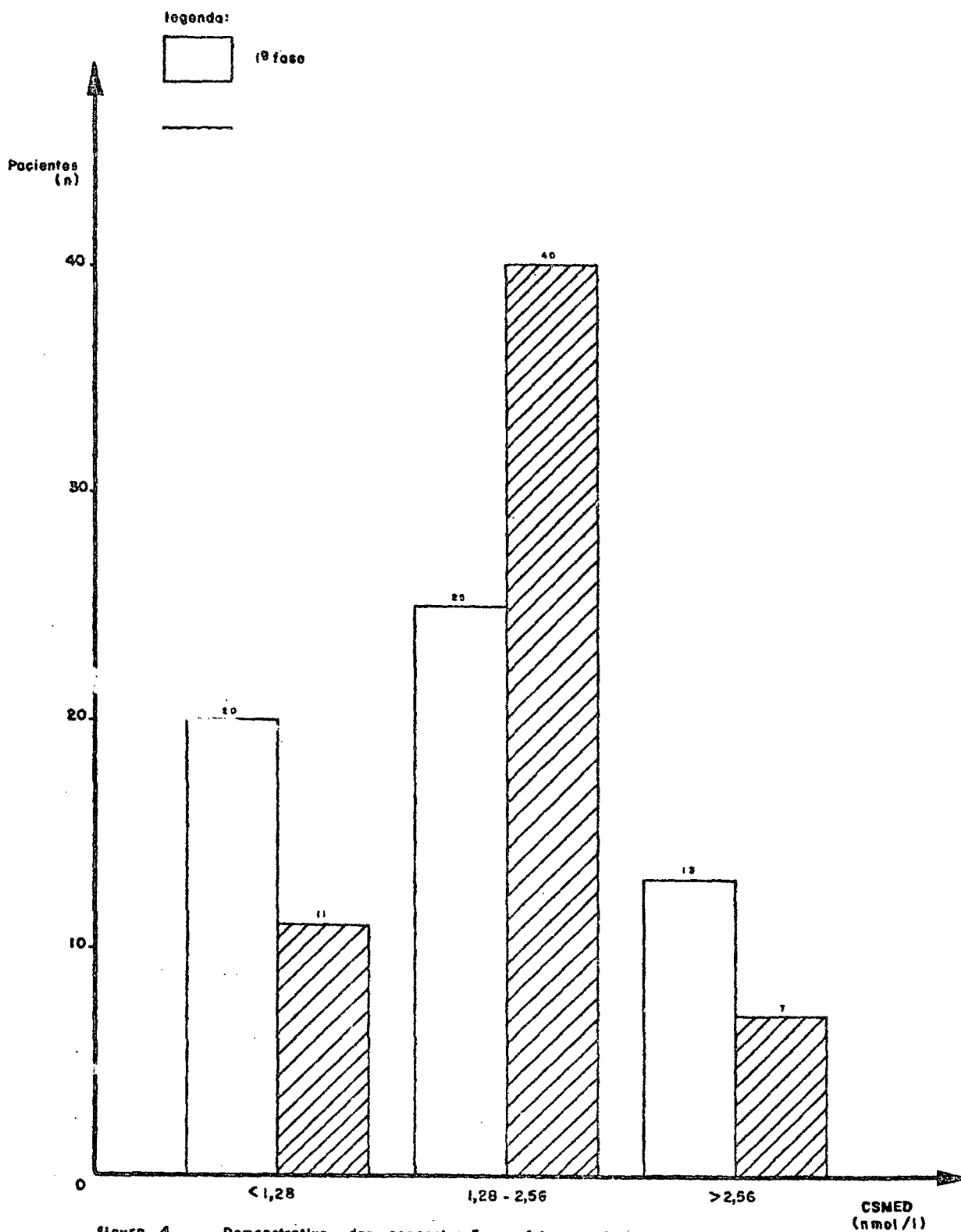


figura 4 - Demonstrativo das concentrações séricas médias de equilíbrio em digoxina (CSMED) antes e após o emprego do escore de Nicholson & Dobbs

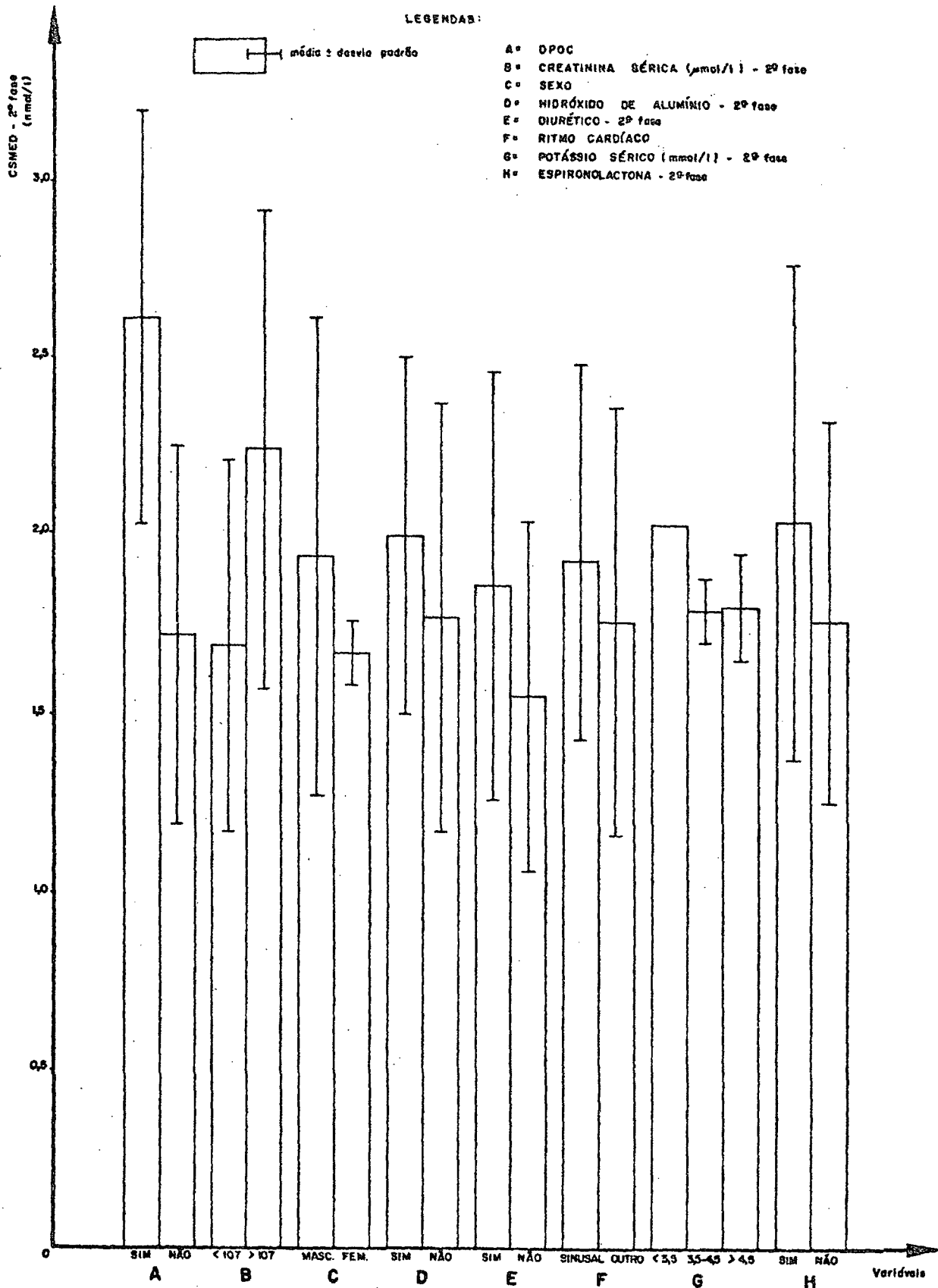


figura 5 - Demonstrativo do comportamento das CSMED nas principais variáveis estudadas.

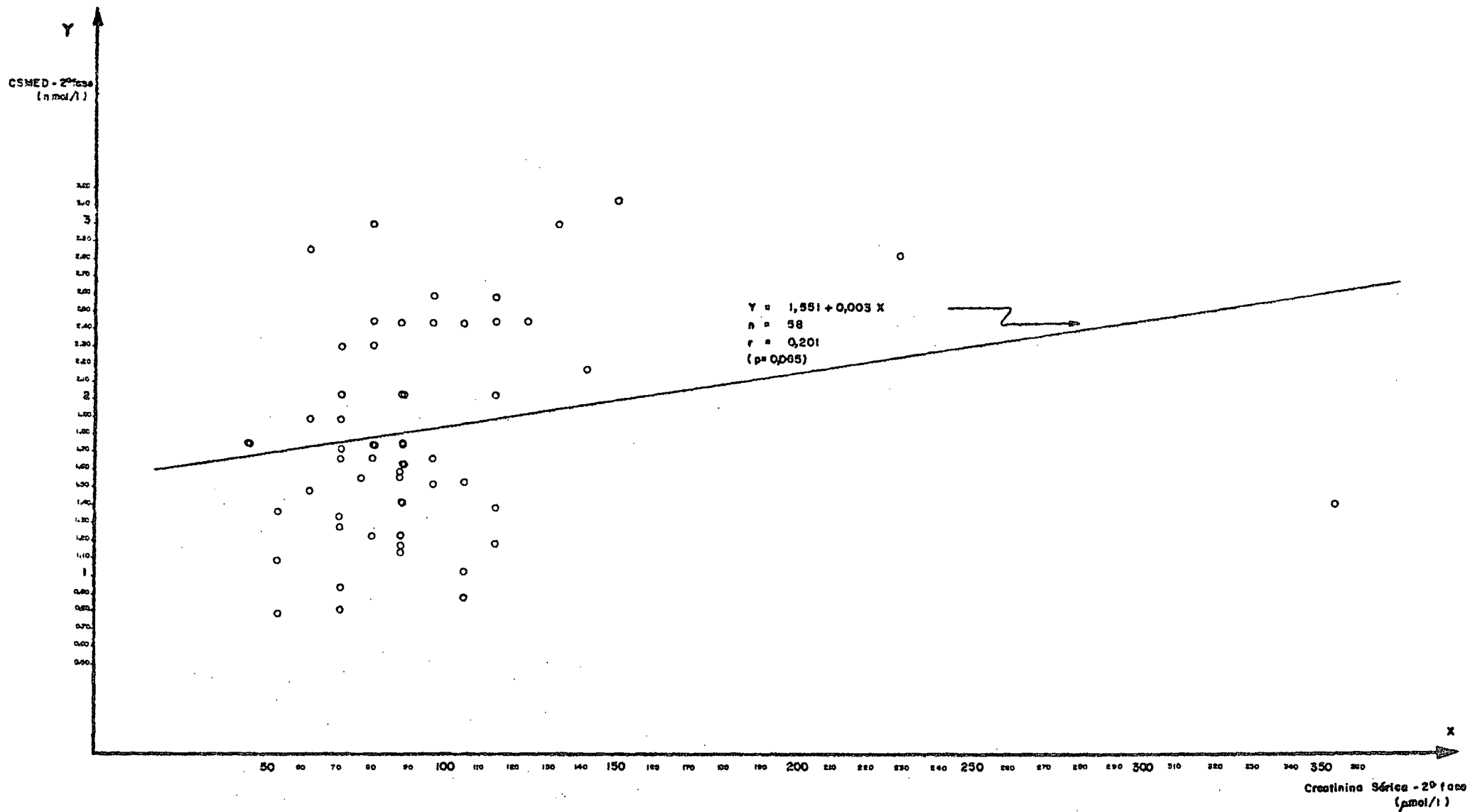


figura 8 - Demonstrativo da Correlação entre CSMED e Creatinina Sérica

RESUMO

O objetivo deste trabalho é aquilatar a eficiência do escore de NICHOLSON & DOBBS, método de auxílio à prescrição da digoxina proposto em 1978. Em 58 pacientes externos ou internados, previamente digitalizados, são praticadas dosagens da digoxina sérica antes (1ª fase) e após (2ª fase) um período de tratamento de 3 semanas sob o esquema posológico ditado pelo escore. Além da digoxina sérica, são levantados diversos outros parâmetros e variáveis de natureza clínico-laboratorial.

O escore revela-se eficiente pela capacidade de assegurar, em 69% dos pacientes, concentrações séricas médias de equilíbrio em digoxina (CSMED) consideradas "terapêuticas" (1,28 - 2,56 nmol/l), além do que, seu emprego se acompanha de redução significativa da prevalência de intoxicação digitalica e de melhora apreciável do grau de insuficiência cardíaca. Tais benefícios são atribuídos à adequação das doses de digoxina ao perfil clínico-laboratorial de cada paciente.

Os dados coletados na 2ª fase são processados através de análises de regressão linear simples e múltipla e de comparações entre médias, com a finalidade de se evidenciar as variáveis de maior importância para a explicação da variância encontrada nos níveis séricos de digoxina. As caracte-

rísticas. "doença pulmonar obstrutiva crônica", "creatinina sérica", "hidróxido de alumínio", "diurético", "ritmo cardíaco", "potássio sérico", "espironolactona" e "dose diária em  $\mu\text{g}/\text{kg}$ " apresentam melhor nível de correlação com as CSMED do que as outras variáveis estudadas, razão por que são objeto de comentários, e são cotejadas com os achados da literatura a seu respeito. Embora pouco elevado o coeficiente de determinação (20,9%) fornecido pela combinação linear das 6 variáveis (dose diária em  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , sexo, diurético, ritmo cardíaco, creatinina e potássio séricos) consideradas na análise de regressão linear múltipla, deve ser salientado o fato de a variância global dos níveis séricos de digoxina na 2ª fase ser, em si, bastante baixa ( $0,352 \text{ nmol}^2/\text{l}^2$ ) o que, além de constituir argumento suplementar em favor da eficiência do escore, deixa a margem de variância ainda inexplicada reduzida à níveis mínimos ( $0,278 \text{ nmol}^2/\text{l}^2$ ).

Conclui-se pela validade do escore de NICHOLSON & DOBBS como método de auxílio à prescrição da digoxina, pela necessidade de se dispor de digoxina sólida em apresentações comerciais microdosadas sem as quais torna-se aleatório qualquer esquema de digitaloterapia, pelo papel primordial da função renal na farmacocinética da digoxina e pela aparente superioridade da prescrição racional sobre a prescrição intuitiva.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBENGRES, E.; CASEAIGNE, A.; LEJONC, J.L.; TILLEMENT, J.P. Dosage des médicaments: exemple du dosage des digitaliques. *Rev.Prat.* 30:2311-6, 1980.
2. ALOAN, L.A.; CARNEIRO, R.D.; ANACHE, M. O nível sanguíneo da digital na intoxicação digitalica. *Arq. Bras.Cardiol.* 31:245-9, 1978.
3. ANDERSON, G.J. Clinical clues to digitalis toxicity. *Geriatrics*, 35:57-65, 1980.
4. ARONSON, J.K. & GRAHAME-SMITH, D.G. Digoxin therapy: textbooks, theory and practice. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 3:639-48, 1976.
5. ARONSON, J.K.; GRAHAME-SMITH, D.G.; WIGLEY, F. Monitoring digoxin therapy. The use of plasma digoxin concentration measurements in the diagnosis of digoxin toxicity. *Quart.J.Med.* 47:111-22, 1978.
6. BALANT, L.; REVILLARD, D.; GARRETT, E.R. Pharmacocinétique clinique. *Schweiz.Med.Wschr.* 106:33-42, 1976.
7. BÄTTIG, P.; BRUNE, K.; SCHMITT, H.; WALZ, D. A pharmacokinetic slide rule for more accurate drug treatment. *Europ.J.Clin.Pharmacol.* 7:233-9, 1974.
8. BELLER, G.A.; HOOD, W.B.; SMITH, T.W.; ABELMANN, W.B.; WACKER, W.E.C. Correlation of serum magnesium levels and cardiac digitalis intoxication. *Am.J.Cardiol.* 33:225-9, 1974.
9. BELLER, G.A.; SMITH, T.W.; ABELMANN, W.H.; HABER, E.; HOOD, W.B.Jr. Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. *N. Eng.J.Med.* 284:989-97, 1971.
10. BERDEAUX; A.; GIUDICELLI, J.F. Pourquoi et quand doser les digitaliques? *Gaz.Méd.France*, 87:4705-9, 1980.
11. BIDDLE, T.L.; WEINTRAUB, M.; LASAGNA, L. Relationship of serum and myocardial digoxin concentration to electrocardiographic estimation of digoxin intoxication. *J.Clin.Pharmacol.* 18:10-5, 1978.

12. BIGGER, J.T.; STRAUSS, H.C. Digitalis toxicity: drug interactions promoting toxicity and the management of toxicity. *Semin. Drug. Treatm.* 2:147-77, 1972.
13. BINNION, P.F. & Mc. DERMOTT, M. Bioavailability of digoxin. *Lancet*, 2:592, 1972.
14. BIOGRAPHIE Universelle, ancienne et moderne, ou histoire, par ordre alphabétique, de la vie publique et privée de tous les hommes qui se sont fait remarquer par leurs écrits, leurs actions, leurs talents, leurs vertus ou leurs crimes. Paris, Michaud Frères, 1811. v. 51, p 84-5.
15. BISHOP, J.M. & WADE, O.L. Relationships between cardiac output and rhythm, pulmonary vascular pressures and disability in mitral stenosis. *Clin.Sci.* 24:391-404, 1963.
16. BROWN, D.D.; SPECTOR, R.; JUHL, R.P. Drug interactions with digoxin. *Drugs*, 20:198-206, 1980.
17. BUTLER, V.P. & LINDENBAUM, J. Serum digitalis measurements in the assessment of digitalis resistance and sensitivity. *Am.J.Med.* 58:460-9, 1975.
18. CALCIUM, magnesium and diuretics. *Br.Med.J.* 1:170-1, 1975. [Editorial].
19. CAROSELLA, L.; DINARDO, P.; WEISZ, A.M.; CARBONIN, P. On the bioavailability of digitalis after single oral doses. *Am.Heart.J.* 98:401-2, 1979.
20. CARRUTHERS, S.G.; KELLY, J.G.; Mc DEVITT, D.G. Plasma digoxin concentrations in patients on admission to hospital. *Br.Heart J.* 36:707-12, 1974.
21. CHAMBERLAIN, D.A.; WHITE, R.J.; HOWARD, M.R.; SMITH, T.W. Plasma digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br.Med.J.* 3:429-32, 1970.
22. CROXSON, M.S. & IBBERTSON, H.K. Serum digoxin in patients with thyroid disease. *Br.Med.J.* 3:566-8, 1975.
23. DAHLQVIST, R.; EJVINSSON, G.; SCHENCK-GUSTAFSSON, K. Effect of quinidine on plasma concentration and renal clearance of digoxin. A clinically important drug interaction. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 9:413-8, 1980.
24. DANON, A.; HOROWITZ, J.; BEN-SVI, Z.; KAPLANSKI, J.; GLICK, S. An outbreak of digoxin intoxication. *Clin.Pharmacol. Ther.* 21:643-6, 1977.
25. DESSAINT, J.P. Dosage radio-immunologique des digitaliques (digitoxine et digoxine) dans le sang. *Lille Méd.* 19: 156-65, 1974.

26. DETTLI, L.; OHNHAUS, E.E.; SPRING, R. Digoxin dosage in patients with impaired kidney function. *Br.J.Pharmacol.* 44:373 P, 1972.
27. DETTLI, L.; SPRING, P.; HABERSANG, R. Drug dosage in patients with impaired renal function. *Postgrad.Med.J.* 46: 32-5, 1970.
28. DIGOXIN More problems than solutions. *Lancet*, 2:1288-90, 1978. [Editorial].
29. DOBBS, S.M.; KENYON, W.I.; DOBBS, R.J. Maintenance digoxin after an episode of heart failure: placebo-controlled trial in outpatients. *Br.Med.J.* 1:749-52, 1977.
30. DOBBS, S.M.; MAWER, G.E.; RODGERS, E.M.; WOODCOCK, B.G.; LUCAS, S.B. Can digoxin dose requirements be predicted? *Br.J.Clin.Pharmacol.* 3:231-7, 1976.
31. DOBBS, S.M.; NICHOLSON, P.W.; RODGERS, E.M.; MAWER, G.E.; KENYON, W.I. Digoxin prescribing: an evaluation of clinical judgment. *Br.Med.J.* 2:668-9, 1978.
32. DOBBS, S.M.; PARKES, J.; RODGERS, E.M. Digoxin: linearity between dose and serum concentration. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 3:940-1, 1976.
33. DOBBS, S.M.; RODGERS, E.M.; KENYON; W.I.; LIVSHIN, D.; SLATER, E.; GODSMARK, B. Digoxin prescribing in perspective. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 4:327-35, 1977.
34. DOBBS, S.M.; RODGERS, E.M.; MAWER, G.E. Serum digoxin concentrations. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 3:674-5, 1976
35. DOHERTY, J.E. How and when to use the digitalis serum levels. *J.A.M.A.* 239:2594-6, 1978.
36. DOHERTY, J.E.; de SOYZA, N.; KANE, J.J.; BISSETT, J.K.; MURPHY, M.L. Clinical pharmacokinetics of digitalis glycosides. *Progr.Cardiovasc.Dis.* 21:141-58, 1978.
37. DOHERTY, J.E.; FERRELL, C.B.; TOWBIN, E.J. Localization of the renal excretion of the tritiated digoxin. *Am.J. Med.Sci.* 258:181-9, 1969.
38. DUBOIS, C & DUBOIS, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.* 17:863-71, 1916.
39. DUHME, D.W.; GREENBLATT, D.J.; KOCH-WESER, J. Reduction of digoxin toxicity associated with measurement of serum levels. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Ann.Intern.Med.* 80:516-9, 1974.

40. EVERED, D.C. & CHAPMAN, C. Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients. *Br.Heart J.* 33:540-5, 1971.
41. EWY, G.A.; GROVES, B.M.; BALL, M.F.; NIMMO, L.; JACKSON, B.; MARCUS, F. Digoxin metabolism in obesity. *Circulation*, 44:810-4, 1971.
42. FABRE, J.; BALANT, L.; RUDHARDT, M.; BLANCHARD, P. Perturbations pharmacocinétiques dans l'insuffisance rénale. Anomalies des métabolites et de la diffusion dans les tissus. *Nouv.Presse Méd.* 8:2677-82, 1979.
43. FALCH, D.; TEIEN, A.; BJERKELUND, C.J. Comparative study of the absorption, plasma levels and urinary excretion of the "new" and the "old" Lanoxin. *Br.Med.J.* 1:695-7, 1973.
44. FOGELMAN, A.M.; LA MONT, J.T.; FINKELSTEIN, S.; RADO, E.; PEARCE, M.L. Fallibility of plasma-digoxin in differentiating toxic from non-toxic patients. *Lancet*, 2: 727-9, 1971.
45. GAULT, M.H.; JEFFREY, J.R.; CHIRITO, E.; WARD, L.L. Studies of digoxin dosage, kinetics and serum concentrations in renal failure and review of the literature. *Nephron*, 17:161-87, 1976.
46. GAULTIER, M.; FOURNIER, E.; EFTHYMIU, M.L.; FREJAVILLE, J.P.; JOUANNOT, P.; DENTAN, M. Intoxication digitalique aigüe (70 observations) *Soc.Med.Hop.Paris* 119:247-74, 1968.
47. GILLIS, R.A. & QUEST, J.A. Neural actions of digitalis. *Ann.Rev.Med.* 29:73-79, 1978.
48. GIUDICELLI, J.F. & TILLEMENT, J.P. Pharmacologie et métabolisme des glucosides cardiotoniques. *Rev.Prat.* 26: 3413-9, 1976.
49. GREEN, L.H. & SMITH, T.W. The use of digitalis in patients with pulmonary disease. *Ann.Intern.Med.* 87:459-65, 1977.
50. GRENBLETT, D.J.; SMITH, T.W.; KOCH-WESER, J. Bioavailability of drugs: the digoxin dilemma. *Clin.Pharmacokin.* 1: 36-51, 1976.
51. GUZ, A. & Mc HAFFIE, D. The use of digitalis glycosides in sinus rhythm. *Clin.Sci.Mol.Med.* 55:417-21, 1978.
52. HAGER, W.D.; FENSTER, P.; MAYERSOHN, M.; PERRIER, D.; GRAVES, P.; MARCUS, F.I.; GOLDMAN, S. Digoxin-quinidine interaction. Pharmacokinetic evaluation. *N.Engl.J.Med.* 300: 1238-41, 1979.

53. HALKIN, H.; SHEINER, L.B.; PECK, C.C.; MELMON, K.L. Determinants of the renal clearance of digoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17: 385-94, 1975.
54. HATT, P.Y. Les digitaliques. Historique et généralités. *Rev. Prat.* 26:3409-11, 1976.
55. HEINZ, N. & RIETBROCK, N. Relationship between dose and plasma level of digoxin and patient characteristics. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 15:109-14, 1979.
56. HOLT, D.W. & GOULDING, R. Magnesium depletion and digoxin toxicity. *Br. Med. J.* 1:627-8, 1975.
57. HOLT, D.W.; WILLIAMSON, J.D.; VOLANS, G.N. Digoxin measurements in general practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 4: 321-6, 1977.
58. HOLTZMAN, J.L. & SHAFER, R.B. Discrepancies in the radioimmunoassay for digoxin. *J. A. M. A.* 233:817, 1975.
59. HOWARD, D.; SMITH, C.I.; STEWART, G.; VADAS, M.; TILLER, D.J.; HENSLEY, W.G.; RICHARDS, J.G. A prospective survey of the incidence of cardiac intoxication with digitalis in patients being admitted to hospital and correlation with serum digoxin levels. *Aust. N. Z. J. Med.* 3: 279-84, 1973.
60. HUFFMAN, D.H.; CROW, J.W.; PENTIKÄINEN, P.; AZARNOFF, D.L. Association between clinical cardiac status, laboratory parameters, and digoxin usage. *Am. Heart J.* 91:28-34, 1976.
61. INGELFINGER, J.A. & GOLDMAN, P. The serum digitalis concentration - Does it diagnose digitalis toxicity? *N. Engl. J. Med.* 294:867-70, 1976.
62. JELLIFFE, R.W. An improved method of digoxin therapy. *Ann. Intern. Med.* 69:701-17, 1968.
63. \_\_\_\_\_. Factors to consider in planning digoxin therapy. *J. Chron. Dis.* 24:407-16, 1971.
64. JELLIFFE, R.W.; BROOKER, G. A nomogram for digoxin therapy. *Am. J. Med.* 57:63-8, 1974.
65. JELLIFFE, R.W.; BUELL, J.; KALABA, R. Reduction of digitalis toxicity by computer-assisted glycoside dosage regimens. *Ann. Intern. Med.* 77:891-906, 1972.
66. JOHNSTON, G.D. Digoxin dose precision: prescribing aids or intuition? *Drugs*, 20:494-9, 1970.
67. JOHNSTON, G.D. & Mc DEVITT, D.G. Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm? *Lancet*, 1: 567-70, 1979.

68. JOHNSTON, G.D. & Mc DEVITT, D.G. Digoxin dosage regimens - A comparison of intuitive and predicted digoxin prescribing. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 7:435-6P, 1979.
69. JOUANNOT, P.; LAVABRE, J.; THOMAS, M.; HATT, P.Y. Digoxinémie et traitement de l'insuffisance cardiaque du sujet âgé. *Arch.Mal.Coeur*, 69:1013-21, 1976.
70. JOUANNOT, P.; VANDEWALLE, A.; HATT, P.Y. Intérêt de la détermination du magnésium dans l'intoxication digitalique thérapeutique. *Nouv.Presse Med.* 4:2270-1, 1975.
71. KOCH-WESER, J.; DUHME, D.W.; GREENBLATT, D.J. Influence of serum digoxin concentration measurements on frequency of digitoxicity. *Clin.Pharmacol.Ther.* 16:284-7, 1974.
72. KOUP, J.R.; JUSKO, W.J.; ELWOOD, C.M.; KOHLI, R.K. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. *Clin.Pharmacol.Ther.* 18:9-21, 1975.
73. LEAHEY, E.B.; REIFFEL, J.A.; GIARDINA, E.G.V.; BIGGER, T. Jr. The effect of quinidine and other oral antiarrhythmic drugs on serum digoxin. A prospective study. *Ann. Intern.Med.* 92:605-8, 1980.
74. LELY, A.H. & VEN ENTER, C.H.J. Non-cardiac symptoms of digitalis intoxication. *Am.Heart J.* 83:149-52, 1972.
75. LÉVY, A. L'avènement thérapeutique de l'irremplaçable feuille de la digitale pourpre. *Coeur Méd.Interne*, 17: 133-7, 1978.
76. LINDENBAUM, J.; MELLOW, M.H.; BLACKSTONE, M.O.; BUTLER, V. P. Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *N.Engl.J.Med.* 235:1344-7, 1971.
77. LIVERPOOL THERAPEUTICS GROUP. Use of digitalis in general practice. *Br.Med.J.* 2:673-5, 1978.
78. LÜLLMANN, H. & PETERS, T. Action of cardiac glycosides on the excitation - contraction coupling in heart muscle. A new concept. *Progr.Pharmacol.* 2:1-57, 1979.
79. MARCUS, F.I. Metabolic factors determining digitalis dosage in man. In MARKS, B.H. & WEISSLER, A.M., editors: *Basic and Clinical Pharmacology of Digitalis*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, Publisher, 1972, p. 243-52.
80. MASON, D.T. & AWAN, N.A. Recent advances in digitalis research. *Am.J.Cardiol.* 43:1056-8, 1979.
81. MÉTAIS, P. Système international d'unités [SI] et standardisation des rapports d'analyses de laboratoire. *Rev. Prat.* 29:1193-201, 1979.

82. NATELSON, B.H.; HOFFMAN, S.L.; CAGIN, N.A. A role for environmental factors in the production of digitalis toxicity. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 12:235-7, 1980.
83. NICHOLSON, P.W.; DOBBS, S.M.; Mc GILL, A.P.J.; RODGERS, E.M.; SLATER, E. A score for prescribing digoxin. *Br.Heart J.* 40:177-83, 1978.
84. NIE, N.H.; HULL, C.H.; JENKINS, J.G.; STEINBRENNER; K.; BENT, D.H. *Statistical Package for the social Sciences*, 2.ed. New York, Mc Graw-Hill, 1975.
85. NOLA, G.T.; POPE, S.; HARRISON, D.C. Assessment of the synergistic relationship between serum calcium and digitalis. *Am.Heart.J.* 79:499-507, 1970.
86. OCHS, H.R.; GREENBLATT, D.J.; HARMATZ, J.S.; BODEM, G. Serum digoxin concentrations and subjective manifestations of toxicity. *Pharmacology*, 20:149-54, 1980.
87. OGILVIE, R.I.& RUEDY, J. An educational program in digitalis therapy. *J.A.M.A.* 222:50-5, 1972.
88. OKADA, R.D.& HAGER, W.D.; GRAVES, P.E.; MAYERSOHN, M.; PERRIER, D.G.; MARCUS, F.I. Relationship between plasma concentration and dose of digoxin in patients with and without renal impairment. *Circulation*, 58: 1196-203, 1978.
89. ORAM, S. *Clinical Heart Disease*. London, William Heinemann, 1971. p.689.
90. O'ROURKE, M.F. Digoxin administration: a simplified approach. *Med.J.Aust.* 2:366-8, 1978.
91. PECK, C.C.; SHEINER, L.B.; MARTIN, C.M.; COMBS, D.T.; MELMON, K.L. Computer - assisted digoxin therapy. *N. Engl.J.Med.* 289: 442-6, 1973.
92. PUECH, P. Coeur et intoxication digitalique. *Arch. Mal. Coeur.* 71:462-70, 1978.
93. REIS, L.R. Comunicação pessoal. Curitiba, 1980.
94. RIETBROCK, I.; STRENG, H.; PESOLD, R. Digoxin konsentrationen im Plasma von Intensivpatienten eines anaesthetologischen Krankengutes. *Klin.Wochenschr.* 56:503-14, 1978.
95. SARRUT, B.; SINGLAS, E.; BERDEAUX, A. Dosages plasmatiques de digoxine: comparaison de trois méthodes analytiques. *Ann.Biol.Clin.* 37:225-8, 1979.

96. SCHAPPEL, G.J. & READ, T.R.C. Survey of cardiac failure therapy in Australian medical practice. Dependence on digoxin level for diagnosis of toxicity. *Med.J.Aust.* 1:549-50, 1980.
97. SCHERRMANN, J.M. Dosage des médicaments dans les liquides biologiques. Conditions optimales d'échantillonnage. Application à la pharmacologie clinique. *Rev.Méd.* 19:2465-72, 1978.
98. SCHERRMANN, J.M. & BOURDON, R. Dosage de la digoxine par méthode radio-immunologique. *Eur.J.Toxicol.* 9:133-54. 1976.
99. \_\_\_\_\_. Cinétiques de quelques hétérosides cardiotoniques au cours des intoxications aiguës. *Rev.Méd.* 21:773-81, 1980.
100. SCHWARTZ, A. & ADAMS, R.J. Studies on the digitalis receptor. *Circ.Res.* 46 (Suppl. I): I-154-I-160, 1980.
101. SELLER, R.H. The role of manesium in digitalis toxicity *Am.Heart J.* 82:551-6, 1971.
102. SHAPIRO, S.; SLONE, D.; LEWIS, G.P.; JICK, H. The epidemiology of digoxin. A study in three Boston hospitals. *J.Chron.Dis.* 22:361-71, 1969.
103. SHAPIRO, W. Correlative studies of serum digitalis levels and the arrhythmies of digitalis intoxication. *Am.J.Cardiol.* 41:852-9, 1978.
104. SHEINER, L.B.; ROSENBERG, B.; MARATHE, V.V.; PECK, C. Differences in serum digoxin concentrations between out patients and inpatients: an effect of compliance? *Clin. Pharmacol.Ther.* 15:239-46, 1973.
105. SHEINER, L.B.; ROSENBERG, B.; MELMON, K.L. Modelling of individual pharmacokinetics for computer - aided drug dosage. *Comput.Biomed.Res.* 5:441-59, 1972.
106. SIERSBAEK - NIELSEN, K.; MOLHOLM HANSEN, J.; KAMPMANN, J.; KRISTENSEN, M. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Lancet*, 1:1133-4, 1971.
107. SINGH, R.B.; DUBE, G.P.; DUBE, K.P.; KATIYAR, B.C. Cardiac manifestations of digoxin intoxication (Clinical correlations with serum levels) *Acta Cardiol.* 30: 85-91, 1975.
108. SSKA, G. & FICHEFET, J.P. Utilisation rationnelle des digitaliques. *Coeur Méd. Interne*, 14:137-43, 1975.

109. SMITH, T.W. Digitalis toxicity: epidemiology and clinical use of serum concentration measurements. *Am.J.Med.* 58:470-6, 1975.
110. \_\_\_\_\_. Digitalis: ions, inotropy and toxicity. *N.Engl.J. Med.* 299:545-6, 1978.
111. SMITH, T.W.; BUTLER, B.P.Jr.; HABER, E. Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay. *N.Engl.J.Med.* 281:1212-6, 1969
112. SMITH; T.W.& CURFMAN, G.D. Radioimmunoassay of cardiac glycosides. In STRAUSS, W, and PITT, B. (eds.): *Cardiovascular Nuclear Medicine*, 2.ed. St. Louis, C.V. Mosby Co, 1979, p 394-409.
113. SMITH, T.W.; CURFMAN, G.D.; GREEN, L.H. The use and misuse of digoxin blood levels, In Hurst, J.W. (ed.), *The Heart - Update I*, Mc Graw-Hill, New-York 1979, p. 75-82.
114. SMITH, T.W.& HABER, E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J.Clin.Invest.*49: 2377-96, 1970.
115. SPECTOR, R. Digitalis therapy in heart failure: a rational approach. *J.Clin.Pharmacol.* 19:692-6, 1979.
116. STEINESS, E. Digoxin toxicity compared with myocardial digoxin and potassium concentrations. *Br.J.Pharmacol.* 63: 233-7, 1978.
117. SURAWICZ, B.& MORTELMANS, S. Factors affecting individual tolerance to digitalis. In FISCH, C. & SURAWICZ, B. (eds.): *Digitalis*, New York, Grune & Stratton, 1969, p. 127-47.
118. TILLEMENT, J.P.& SINGLAS, E. Métabolisme et pharmacocinétique des hétérosides cardiotoniques chez l'homme. *Rev.Méd.* 15:753-78, 1974.
119. TOZER, T.N. Nomogram for modification of dosage regimens in patients with chronic renal function impairment. *J. Pharmacokin.Biopharm.* 2:13-28, 1974.
120. TURNER, J.; DOBBS, S.M.; NICHOLSON, P.W.; Mc GILL, A.P.J. RODGERS, E.M. Influence of diet on digoxin dose requirements. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 4:489-91, 1977.
121. VESSELL, E.S. Advances in pharmacogenetics. In STEINBERG, A.G. and BEARN, A.G. (eds.): *Progress in Medical Genetics*, New York, Grune & Stratton, vol. 9, p 291-361, 1973.

122. WAGNER, J.G.; YATES, J.D.; WILLIS III, P.W.; SAKMAR, E; STOLL, R.G. Correlation of plasma levels of digoxin in cardiac patients with dose and measures of renal function. *Clin.Pharmacol.Ther.* 15:291-301, 1974.
123. WALDORFF, S.; ANDERSEN, J.D.; HEEBOLL-NIELSEN, N.; NIELSEN, O.G.; MOLTKE, E.; SORENSEN, U.; STEINESS, E. Spironolactone-induced changes in digoxin kinetics. *Clin. Pharmacol.Ther.* 24:162-7, 1978.
124. WALDORFF, S. & BUCH, J. Serum digoxin and empiric methods in identification of digitoxicity. *Clin.Pharmacol.Ther.* 23:19-24, 1978.
125. WASHINGTON; H.G.; MANG, K.; O'ROURKE, M.F. Plasma digoxin measurement in clinical practice. *Med.J.Aust.* 2:368-74, 1978.
126. WEINTRAUB, M. Interpretation of the serum digoxin concentration. *Clin.Pharmacokin.* 2:205-219, 1977.
127. WEINTRAUB, M.; AU, W.Y.W.; LASAGNA, L. Compliance as a determinant of serum digoxin concentration. *J.A.M.A.* 224:481-5, 1973.
128. WEINTRAUB, M.; KARCH, F.E.; MORGAN, J.P.; TRABERT, N.; SORENSEN, A.; BECKER, L.A.; LASAGNA, L. Digoxin-prescribing. Mostly good news. *J.A.M.A.* 242:445-8, 1979.
129. WHITING, B.; SUMNER, D.J. GOLDBERG, A. An assessment of digoxin radio-immunoassay *Scott.Med.J.* 18:69-74, 1973.
130. WITCHITZ, S.; LHOSTE, F.; GIUDICELLI, J.F. Intérêt et limites des dosages des digitaliques. *Arch.Mal.Coeur*, 72: 781-5, 1979.

ANEXOS



## IV. EXAMES COMPLEMENTARES

## 1. DIGOXINA SÉRICA (nmol/l)

PRE-ESCORE			APÓS 3 SEMANAS ESCORE		
ng/ml	nmol/l	C <sub>o</sub>	ng/ml	nmol/l	C <sub>o</sub>

## 2. OUTROS

	PRE-ESCORE	APÓS 3 SEM. ESCORE	FATOR DE CONVERSÃO
CREATININA (μmol/l)			x 88,4
P R O T			
ALB.			
CLOB.			x 10
TOTAL			
POTÁSSIO (mmol/l)			x 1
CÁLCIO (mmol/l)			x 0,2495
MAGNÉSIO (mmol/l)			x 0,4114
T <sub>4</sub> (nmol/l)			x 12,87

## V. CÁLCULO DA DOSE PELO MÉTODO DE NICHOLSON &amp; DOBBS

## 1. ESCORE

CARACTERÍSTICA	OPÇÕES	ESCORE
EXT/INT	Paciente externo .....	17
	Paciente internado .....	0
SEXO	Masculino .....	7
	Feminino .....	0
IDADE (anos)	< 70 .....	8
	> 70 .....	0
PESO (kg)	> 75 .....	15
	65,0 a 74,9 .....	10
	55,0 a 64,9 .....	5
	< 55 .....	0
ATIVIDADE FÍSICA	Não muito reduzida .....	12
	Severamente reduzida ...	0
RITMO CARDÍACO	Sinusal .....	4
	Outro .....	0
CREATININA SÉRICA (μmol/l)	< 70 .....	33
	70 - 99 .....	11
	100 - 199 .....	4
	> 200 .....	0
TRATAMENTO DIURÉTICO	Não prescrito .....	4
	Prescrito .....	0
ESCORE TOTAL .....		

\* Fator de conversão - mg/dl → μmol/l = 88,4

2. TABELA DE CONVERSÃO

ESCORE TOTAL	DOSE DIÁRIA	COMPRIMIDOS PRESCRITOS
0 - 13	0,0625	Um de 0,0625 mg
14 - 24	0,09375	Um de 0,0625 mg Dois de 0,0625 mg } dias alternados
25 - 37	0,125	Um de 0,125 mg
38 - 49	0,1875	Três de 0,0625 mg
50 - 61	0,25	Um de 0,25 mg
62 - 73	0,375	Três de 0,125 mg
74 - 85	0,500	Dois de 0,25 mg
86 -100	0,750	Três de 0,25 mg

VI - DOSE PRESCRITA- \_\_\_\_\_VII- OBSERVAÇÕES-

## VIII- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE INTOXICAÇÃO DIGITÁLICA

		ANTES	APÓS
1. SINTOMAS:	- GASTROINTESTINAIS		
	- Náusea	_____	_____
	- Vômito	_____	_____
	- Diarréia	_____	_____
	- Anorexia	_____	_____
	- NEUROMUSCULARES		
	- Fraqueza muscular	_____	_____
	- Fadiga	_____	_____
	- PSIQUIÁTRICOS		
	- Confusão mental	_____	_____
	- Alucinações	_____	_____
	- Escotomas	_____	_____
	- Cromatopsia	_____	_____

## 2. SINAIS ELETROCARDIOGRÁFICOS (Adaptados de Biddle &amp; Puech) \*

- <u>Intoxicação digitálica provável</u>		
Extrassístoles ventriculares	bigeminadas	_____
	frequentes (> 5/min)	_____
	multifocais	_____
Taquicardia atrial paroxística com bloqueio		_____
Ritmos de junção AV		
	Taquicardia não paroxística com dissociação AV	_____
	Escapes juncionais acelerados	_____
	Ritmo juncional com bloqueio de saída	_____
Fibrilação atrial com cadência ventricular regular		
	Ritmo centricular lento (<50 spm) e ESV	_____
	Ritmo ventricular acelerado (QRS finos ou largos)	_____
Taquicardia bidirecional		_____
Bloqueio AV de 2º grau tipo Wenckebach ou 2:1		_____
- <u>Intoxicação digitálica possível</u>		
Extrassístoles ventriculares ocasionais (<5/min)		_____
Bloqueio AV de 1º grau na ausência de outras drogas depressoras da condução e na ausência de história prévia de BAV de 1º grau fora do tratamento digitálico		_____
Fibrilação atrial com escapes juncionais ocasionais		_____
Bradycardia sinusal (<50 spm) na ausência de história prévia de bradicardia fora do tratamento digitálico		_____
Fibrilação atrial com resposta ventricular lenta (50-60 spm)		_____

(\*) ECGs sequenciais evidenciando remissão da(s) arritmia(s) após suspensão da droga ou redução da dose.

## ANEXO 2

CLASSIFICAÇÃO DA "NEW YORK HEART ASSOCIATION"  
MODIFICADA POR BISHOP & WADE <sup>15</sup>

- GRAU I : Pacientes sem limitação funcional.
- GRAU II : Pacientes cuja atividade física é normal, exceto quando submetidos a esforço físico severo ou competitivo.
- GRAU III A: Pacientes que sofrem desconforto leve nas atividades normais da vida, sendo porém capazes de andar uma milha ou mais em terreno plano, no seu ritmo próprio, e subir escadas lentamente sem desconforto excessivo.
- GRAU III B: Pacientes aptos a exercer apenas as atividades mais leves, suportando caminhar somente distâncias curtas no plano sem descansar, e encontrando dificuldade para subir escada.
- GRAU IV : Pacientes severamente incapacitados, confinados à cadeira ou ao leito.