

BMJ Best Practice

Superdosagem de digoxina

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	20
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	28
Diretrizes	30
Diretrizes de diagnóstico	30
Diretrizes de tratamento	30
Referências	31
Imagens	35
Aviso legal	36

Resumo

- ◇ Pode ser aguda ou crônica, intencional ou acidental.

- ◇ Apresentação típica com componentes de sintomas gastrointestinais, constitucionais e/ou cardiovasculares.

- ◇ O diagnóstico é baseado nos sintomas e em dados laboratoriais. Em doses terapêuticas de digoxina (0.6 a 1.2 nanomol/L [0.5 a 0.9 nanograma/mL]), o eletrocardiograma (ECG) geralmente mostra prolongamento do intervalo PR e o segmento ST com depressão característica "em colher". Na superdosagem, o ECG também mostra sinais de aumento da automaticidade (contrações ventriculares prematuras [CVPs]), bloqueio atrioventricular (AV) nodal e resposta ventricular retardada.

- ◇ O tratamento inclui fragmentos de anticorpos específicos para digoxina e cuidados de suporte. A lidocaína e a fenitoína podem ser usadas para disritmias cardíacas quando os fragmentos de anticorpos não estiverem disponíveis.

- ◇ Não há complicações em longo prazo decorrentes da intoxicação em pacientes devidamente tratados para a toxicidade crônica da digoxina, contanto que não tenha ocorrido lesão cerebral anóxica, infarto do miocárdio ou disritmias terminais antes do tratamento.

Definição

A digoxina é o corticosteroide cardioativo de prescrição mais comum nos EUA. Os corticosteroides cardioativos são usados há mais de 200 anos no tratamento da hidropisia, a qual é mais bem compreendida atualmente como um edema associado à insuficiência cardíaca congestiva (ICC).[1] Em doses terapêuticas, eles aumentam a contratilidade cardíaca e controlam a frequência cardíaca. A toxicidade por digoxina é um diagnóstico clínico que se baseia em parte nos achados do eletrocardiograma (ECG), como sinais de aumento da automaticidade e bloqueio atrioventricular (AV) nodal (contrações ventriculares prematuras [CVPs], resposta ventricular retardada). A concentração sérica de digoxina (CSD) geralmente é maior que o intervalo terapêutico de 0.6 a 1.2 nanomol/L (0.5 a 0.9 nanograma/mL), mas pode não estar elevada. Além dos produtos farmacêuticos, a toxicidade pode decorrer da exposição a diversas plantas e animais que contêm corticosteroides cardioativos, tais como apólcino, dedaleira, lírio-do-vale, oleandro, chapéu-de-napoleão, cebola-do-mar e o sapo da espécie Bufo. Embora essas outras toxinas sejam clinicamente similares, esta monografia discute especificamente apenas a toxicidade por digoxina.

Epidemiologia

A digoxina é usada no tratamento da insuficiência cardíaca, da fibrilação atrial, do flutter atrial e da taquicardia atrial paroxística. O uso da digoxina está diminuindo devido à sua inferioridade em relação a outros agentes contra insuficiência, e, portanto, a toxicidade por digoxina tem se tornado incomum, mas corre o risco de ser negligenciada.[2] Nos EUA, os pacientes que desenvolvem toxicidade por digoxina correspondem aproximadamente a 0.4% dos pacientes hospitalizados, a 1% dos pacientes ambulatoriais que usam digoxina e a 10% a 18% dos pacientes que vivem em instituições asilares. Na Holanda, a toxicidade por digoxina foi relatada em 0.04% dos pacientes hospitalizados como casos agudos. Em um estudo, a taxa de incidência de internações decorrentes de toxicidade por digoxina foi de 48.5 por 100,000 prescrições médicas (1.94 internação por 1000 tratamentos-ano).[3] A American Association of Poison Control Centers relatou 3761 exposições em 2013, com 25 óbitos.[4] Dados recentes sobre a incidência da toxicidade por digoxina em outros países não estão amplamente disponíveis. Pacientes com idade >55 anos são mais comumente afetados, mas a toxicidade ocorre tanto em pessoas jovens quanto nas mais velhas.[5] Ela também é uma causa comum de efeitos adversos de medicamentos em idosos.[6] Um estudo japonês demonstrou que pacientes idosos, especialmente aqueles com idade >71 anos, podem apresentar risco elevado de toxicidade, mesmo com concentrações séricas de digoxina dentro do intervalo terapêutico. Acredita-se que isso se deva a alterações farmacodinâmicas desconhecidas que podem ocorrer com a idade avançada[7]

A prevalência é comparável em homens e mulheres nos EUA, mas as mulheres apresentaram maior risco em um estudo na Holanda.[3]

Crianças pequenas apresentam principalmente risco de superdosagem não intencional por medicamentos. Adultos apresentam risco principalmente de ingestão intencional em tentativas de suicídio. Erros de dosagem, biodisponibilidade elevada e clearance reduzido também podem resultar em superdosagem.

Etiologia

A toxicidade por digoxina pode ocorrer por vários mecanismos diferentes:

Aguda

- Superdosagem após tentativa de suicídio
- Erro na dosagem do medicamento
- Intenção maliciosa (homicídio por intoxicação).

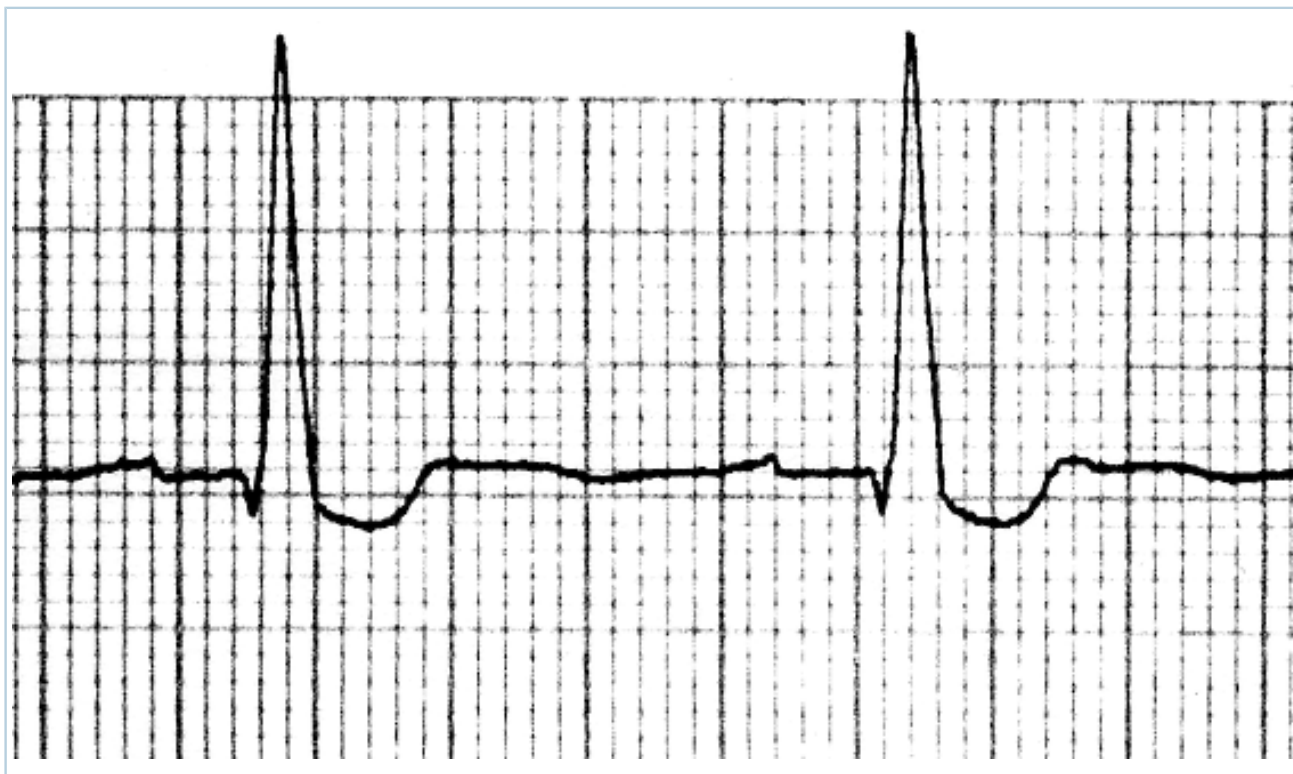
Crônica

- Supermedicação crônica com digoxina
- Absorção gastrointestinal elevada (causada por tratamento antibacteriano ou por inibição da glicoproteína-P induzida por medicamento)[8] [9] [10]
- Clearance renal reduzido decorrente de insuficiência renal ou de medicamentos[11] [12] [13] [14] [15]
- Deslocamento da digoxina dos sítios de ligação de proteína[11] [12] [14]
- Condições que aumentam a suscetibilidade à digoxina (anormalidades eletrolíticas, por exemplo, hipocalemia, hipomagnesemia, hipercalcemia)[16] [17]
- A digoxina é altamente dependente da glicoproteína-p para eliminação. Assim, medicamentos que inibem a glicoproteína-p podem aumentar os níveis de digoxina e, possivelmente, causar toxicidade. São vários os medicamentos, mas os clinicamente significativos são verapamil, diltiazem, amiodarona, quinidina, cetoconazol, itraconazol, vimblastina, doxorubicina, 2,4-dinitrofenol e eritromicina. Essas substâncias também podem inibir o citocromo 3A4.[18] Outros incluem claritromicina, ciclosporina, propafenona, quinidina e espironolactona.

Fisiopatologia

A digoxina inibe a Na⁺/K⁺ ATPase. Isso aumenta o Ca sistólico, que, por sua vez, aumenta o inotropismo. Níveis anormais de sódio, potássio ou magnésio e acidose aumentam a toxicidade ao deprimir ainda mais a bomba de Na⁺/K⁺ ATPase.

Terapeuticamente, a digoxina aumenta a automaticidade e reduz os intervalos de repolarização dos átrios e ventrículos. Há uma redução concomitante na despolarização e condução através dos nós sinoatrial e atrioventricular (AV), respectivamente. Essas alterações são refletidas no eletrocardiograma (ECG) por uma diminuição na taxa de resposta ventricular no prolongamento do intervalo PR, pela redução do intervalo QT e pelas forças do segmento ST e onda T na direção oposta às grandes forças QRS (segmento ST "em colher"). Isso resulta no efeito característico dos digitálicos.[19]



Eletrocardiograma (ECG) mostrando o efeito da digoxina

Do acervo de Dr Robert S. Hoffman

Na superdosagem, a digoxina produz dois efeitos principais que se correlacionam com sua ação terapêutica:

1. Condução mais lenta pelo aumento do bloqueio do nó AV
2. Aumento da atividade elétrica automática no músculo atrial, na junção AV, no sistema de His-Purkinje e no músculo ventricular (aumento da automaticidade).

A toxicidade por digoxina também pode causar hipercalemia, que aumenta o risco de disritmias. A toxicidade depende dos níveis intracelulares e não se correlaciona bem com os níveis séricos. Efeitos adversos não cardíacos também podem ser mediados pela inibição da Na^+/K^+ ATPase em outros tecidos.^[20]

Classificação

Geral

A toxicidade por digoxina geralmente é classificada como aguda ou crônica.

Prevenção primária

Pacientes que tomam digoxina necessitam de monitoramento periódico da função renal e de ajuste da dose de digoxina se o clearance da creatinina estiver alterado. A concentração sérica de digoxina (CSD) é medida 2 a 3 semanas após qualquer alteração no tratamento ou depois da adição de um novo medicamento. Os níveis de CSD não são confiáveis se medidos menos de 6 horas após a administração de uma dose de digoxina.[22] A CSD terapêutica atual é de 0.6 a 1.2 nanomol/L (0.5 a 0.9 nanograma/mL).[23]

Rastreamento

Os pacientes em tratamento crônico com digoxina têm monitoramento periódico de:

- Concentração sérica de digoxina
- Eletrólitos séricos
- Função renal.

Esses pacientes são reavaliados ao iniciar qualquer medicamento novo, para identificar interações potenciais, e as doses são ajustadas de forma correspondente. As concentrações séricas de digoxina podem ser obtidas 1 a 2 semanas antes do início de um novo medicamento, para poder refletir os níveis de estado estável, embora os pacientes possam ser reavaliados apenas clinicamente (por exemplo, pelo monitoramento da frequência cardíaca).

Prevenção secundária

Tratamentos alternativos são efetivos para 2 das principais indicações clínicas da digoxina, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e fibrilação atrial, e podem ser considerados no lugar da digoxina, especialmente em um paciente que já tenha apresentado toxicidade.[23] [22]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 86 anos de idade apresenta confusão e vômitos. Ela se queixa de fraqueza, náuseas e diminuição do apetite. Sua história é significativa para insuficiência cardíaca congestiva (ICC), para a qual ela toma, entre outros medicamentos, digoxina. No hospital, ela está alerta e orientada quanto à pessoa, mas não quanto a tempo e local. Seus sinais vitais estão normais, com exceção da frequência cardíaca (FC), de 56 bpm. Seu exame clínico demonstra estertores bibasilares, B1 e B2 irregulares com B3 em galope, e bilateral do membro inferior edema depressível 2+até as tíbias.

Caso clínico #2

Uma mulher de 19 anos de idade chega ao pronto socorro após ter ingerido 30 comprimidos de 0.25 mg de digoxina de sua avó, em uma tentativa de suicídio 30 minutos antes. No hospital, seus sinais vitais estão normais. Ela não está em sofrimento agudo e não tem queixas; o exame físico está dentro dos limites esperados. Cerca de 30 minutos após sua chegada, ela se queixa de dor abdominal inespecífica e começa a vomitar.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A história e o exame físico podem fornecer pistas para o diagnóstico de superdosagem por digoxina. Eletrocardiograma (ECG), testes do nível de digoxina, de eletrólitos e da função renal devem ser solicitados para todos os pacientes com suspeita de toxicidade ou exposição à digoxina. Deve-se suspeitar de toxicidade por digoxina em pacientes com história de insuficiência cardíaca ou fibrilação atrial, especialmente pacientes com insuficiência renal. Uma história de uso de medicamentos deve ser colhida, incluindo quaisquer suplementos, remédios fitoterápicos, medicamentos de venda livre e qualquer ingestão de plantas, com atenção especial para o uso de inibidores da glicoproteína-p/citocromo 3A4.

História e exame físico na toxicidade aguda

Na toxicidade aguda por digoxina, pacientes ou familiares podem fornecer a história de exposição ou probabilidade de suicídio. A toxicidade aguda por digoxina é caracterizada por pacientes assintomáticos durante minutos a horas após a exposição à digoxina, seguida de uma piora rápida. Geralmente, os sintomas incluem náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e/ou dor abdominal (menos comum), e podem incluir palpitações, síncope e dispneia. A toxicidade aguda por digoxina pode causar praticamente qualquer disritmia. Os dois medicamentos mais comumente usados na prática clínica são a digoxina e a digitoxina.

História e exame na toxicidade crônica

A toxicidade crônica por digoxina é mais comum em pacientes idosos. Ela tem uma evolução mais indolente, com manifestações menos óbvias. Ela deve ser considerada se os seguintes sintomas estiverem presentes: náuseas, anorexia, dor abdominal, fraqueza, fadiga, palpitações, síncope, dispneia, distúrbios na visão das cores com tendência a halos amarelos (xantopsia), visão turva e diplopia. Em sua maioria, os pacientes apresentam sinais gastrointestinais (anorexia e vômitos) e queixas inespecíficas

generalizadas (fraqueza e mal-estar generalizados), mas também podem apresentar depressão do sistema nervoso central (SNC).

Investigações a serem solicitadas

O ECG deve ser solicitado para todos os pacientes com suspeita de toxicidade ou exposição à digoxina.

As concentrações séricas de digoxina devem ser medidas, mas só refletirão os níveis corretos após a distribuição estar completa (4 a 6 horas depois da última dose). Os níveis são medidos imediatamente na apresentação, mas geralmente será necessário um segundo nível, pois a medição precoce não reflete os níveis distribuídos da digoxina. Não há uma concentração sérica de digoxina (CSD) exata que seja preditiva da toxicidade crônica. Há diversos fatores que podem afetar a suscetibilidade de um paciente à digoxina (por exemplo, hipocalemia, volemia, comorbidades, idade e doença crônica).[21] Pacientes que não estejam tomando digoxina podem ter níveis mensuráveis de digoxina em decorrência de altas quantidades de substâncias endógenas similares à digoxina (EDLS) circulando. Condições como gestação, insuficiência renal e hipocalemia estão associadas a EDLS; no entanto, os níveis dessas substâncias raramente excedem 0.3 nanomol/L (0.2 nanograma/mL) nesses pacientes. Além disso, a espironolactona e corticosteroides cardioativos sem digoxina, como a digitoxina e a oleandrina, podem causar elevações falso-positivas dos níveis de digoxina. Além disso, os ginsengs asiático, siberiano e americano são conhecidos por interferirem nas medições de digoxina sérica usando tecnologia de fluorescência por polarização.[24]

As concentrações de potássio sérico são importantes como marcadores do prognóstico na toxicidade aguda por digoxina e também refletem a gravidade da toxicidade.

A função renal também deve ser avaliada, pois influencia a taxa de clearance de digoxina da corrente sanguínea.

Além disso, o magnésio sérico deve ser medido, pois baixos níveis exacerbam as manifestações cardíacas da toxicidade por digoxina.

Achados diagnósticos na toxicidade aguda

Tipicamente, pacientes com toxicidade aguda por digoxina apresentam:

- Disritmias, que estão associadas à automaticidade elevada e à condução atrioventricular (AV) diminuída (por exemplo, flutter atrial e fibrilação atrial com bloqueio AV de alto grau, taquicardia atrial não paroxística com bloqueio, ritmos juncionais acelerados e/ou taquicardia ventricular bidirecional).[25] Contrações ventriculares prematuras constituem a disritmia mais comum. Bigeminismo ou trigeminismo ocorrem frequentemente. Os únicos distúrbios rítmicos que definitivamente não estão associados à toxicidade por digoxina são as taquiarritmias supraventriculares com resposta ventricular rápida: por exemplo, taquicardia supraventricular e taquicardia sinusal.
[Fig-2]
- Hipercalemia (≥ 5.5 milimoles/L [≥ 5.5 mEq/L]).
- Concentração sérica de digoxina elevada acima de 1.2 nanomol/L (0.9 nanograma/mL).[23]

Achados diagnósticos na toxicidade crônica

A toxicidade crônica por digoxina é mais frequentemente associada a:

- Bradiarritmias (taquiarritmias ventriculares também ocorrem) [Fig-2]
- Concentrações de potássio sérico normais ou baixas (também podem ser altas)
- Concentrações séricas de digoxina elevadas (acima dos intervalos terapêuticos recomendados de <1.3 nanomol/L [<1 nanograma/mL]).

Fatores de risco

Fortes

idade >55 anos

- Adultos idosos (>55 anos) apresentam risco de toxicidade devido a vários mecanismos, como erro de dosagem, condições clínicas crônicas, clearance diminuído, biodisponibilidade elevada e interação com outros medicamentos crônicos.

clearance renal diminuído

- Pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida são mais suscetíveis à toxicidade por digoxina em decorrência da diminuição do clearance de digoxina sérica.

hipercalemia (>5.0 milimoles/L)

- Pacientes com hipercalemia (>5.0 milimoles/L [>5.0 mEq/L]) apresentam maior risco de toxicidade por digoxina e disritmias, resultando em um prognóstico pior. Entretanto, a toxicidade aguda por digoxina também pode causar hipercalemia. Outras causas de hipercalemia incluem hemólise, insuficiência renal e uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

hipocalemia (<3.0 a 3.5 milimoles/L)

- Pacientes com concentrações séricas terapêuticas de digoxina podem ser sintomáticos se tiverem hipocalemia (<3.0 a 3.5 milimoles/L [<3.0 a 3.5 mEq/L]).[21]

uso concomitante de medicamentos específicos

- A digoxina é altamente dependente da glicoproteína-p para eliminação. Assim, medicamentos que inibem a glicoproteína-p podem aumentar os níveis de digoxina e, possivelmente, causar toxicidade.
- São vários os medicamentos, mas os clinicamente significativos são verapamil, diltiazem, amiodarona, quinidina, cetoconazol, itraconazol, vimblastina, doxorubicina, 2,4-dinitrofenol e eritromicina.[18] Outros incluem claritromicina, ciclosporina, propafenona, quinidina e espironolactona.
- Outros mecanismos também podem afetar os níveis de digoxina. A amiodarona diminui o clearance renal e desloca a digoxina de seus sítios de ligação de proteína. A quinidina também é capaz de deslocar a digoxina de seus sítios de ligação de proteína. A espironolactona pode elevar o estado pré-renal e, portanto, potencializar o estado de diminuição do clearance renal. O verapamil pode diminuir o clearance renal. Antibióticos inibem a atividade antibacteriana (contra bactérias gastrointestinais) e podem aumentar a quantidade de digoxina absorvida pelo trato gastrointestinal.

hipomagnesemia

- Algumas anormalidades de eletrólitos aumentam a susceptibilidade à digoxina.

hipercalcemia

- Algumas anormalidades de eletrólitos aumentam a susceptibilidade à digoxina.

Fracos

hipotireoidismo

- Fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de toxicidade por digoxina.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem idade >55 anos, clearance renal diminuído, hipercalcemia, hipocalcemia e uso de medicamentos específicos (por exemplo, amiodarona, claritromicina, ciclosporina, itraconazol, propafenona, quinidina, espironolactona, verapamil, diltiazem, cetoconazol, vimblastina, doxorubicina, reserpina, 2,4-dinitrofenol e eritromicina).

exposição à digoxina (comum)

- Deve-se confirmar a história de exposição à digoxina ou à digitoxina, se possível.

sintomas gastrointestinais (comum)

- Tipicamente incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal ou anorexia.

sintomas do sistema nervoso central (SNC) (comum)

- Geralmente incluem letargia, fraqueza e confusão.

sintomas visuais (incomum)

- Tipicamente incluem distúrbios na visão das cores, com tendência a perceber halos amarelos ao redor dos objetos (xantopsia), visão turva e diplopia. A xantopsia não é tão comum na superdosagem de digoxina quanto na superdosagem de digitoxina.

Outros fatores de diagnóstico

probabilidade de suicídio (comum)

- Pacientes ou familiares podem fornecer a história de exposição ou probabilidade de suicídio na ocorrência de toxicidade aguda por digoxina.

sintomas cardiovasculares (comum)

- Tipicamente incluem palpitações, síncope, arritmias e dispneia.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para todos os pacientes com suspeita de toxicidade ou exposição à digoxina. Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular e fibrilação atrial com resposta ventricular rápida não costumam ser observadas na toxicidade por digoxina. O ECG mostra o característico "efeito digoxina" em doses terapêuticas. 	contrações ventriculares prematuras (CVPs), taquicardia ventricular bidirecional, taquicardia atrial com resposta ventricular variável ou lenta, ritmos juncionais acelerados
concentração sérica de digoxina <ul style="list-style-type: none"> Medida em todos os pacientes com suspeita de exposição ou toxicidade por digoxina, mas só refletirá os níveis corretos após a distribuição estar completa (4 a 6 horas depois da última dose). Os níveis são medidos imediatamente na apresentação, mas geralmente será necessário um segundo nível, pois a medição precoce não reflete os níveis distribuídos da digoxina. Não há uma concentração sérica de digoxina (CSD) exata que seja preditiva da toxicidade crônica. Há diversos fatores que podem afetar a suscetibilidade de um paciente à digoxina (por exemplo, hipocalemia, volemia, comorbidades, idade e doença crônica).^[21] Pacientes que não estejam tomando digoxina podem ter níveis mensuráveis de digoxina em decorrência de altas quantidades de substâncias endógenas similares à digoxina (EDLS) circulando. Condições como gestação, insuficiência renal e hipocalemia estão associadas a EDLS; no entanto, os níveis dessas substâncias raramente excedem 0.3 nanomol/L (0.2 nanograma/mL) nesses pacientes. Além disso, a espironolactona e corticosteroides cardioativos sem digoxina, como a digitoxina e a oleandrina, podem causar elevações falso-positivas dos níveis de digoxina. Além disso, os ginsengs asiático, siberiano e americano são conhecidos por interferirem nas medições de digoxina sérica usando tecnologia de fluorescência por polarização.^[24] 	acima do intervalo terapêutico de 0.6 a 1.2 nanomol/L (0.5 a 0.9 nanograma/mL)

Exame	Resultado
nível de potássio sérico <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para todos os pacientes com suspeita de toxicidade por digoxina. Hipercalcemia: as concentrações de potássio sérico são importantes como marcadores do prognóstico na toxicidade aguda por digoxina e também refletem a gravidade da toxicidade. Pacientes com hipercalcemia (>5.0 milimoles/L [>5.0 mEq/L]) apresentam maior risco de toxicidade por digoxina e disritmias. Entretanto, a toxicidade aguda por digoxina também pode causar hipercalcemia ao inibir a bomba de Na^+/K^+ ATPase. Outras causas de hipercalcemia incluem hemólise, insuficiência renal e uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Hipocalcemia: a toxicidade crônica por digoxina não causa hipocalcemia, mas a toxicidade por digoxina é agravada pela hipocalcemia. Pacientes com concentrações séricas terapêuticas de digoxina podem desenvolver sintomas de toxicidade por digoxina, pois a hipocalcemia age sinergicamente com os mecanismos de ação da digoxina.[21] 	hipercalcemia (>5.0 milimoles/L [>5.0 mEq/L]) ou hipocalcemia (<3.0 a 3.5 milimoles/L [<3.0 a 3.5 mEq/L])
nível de magnésio sérico <ul style="list-style-type: none"> As manifestações cardíacas da toxicidade crônica por digoxina são agravadas pela hipomagnesemia.[21] 	pode estar baixo
creatinina sérica e ureia <ul style="list-style-type: none"> A função renal e a volemia afetam o clearance. 	pode estar elevada

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Toxicidade por betabloqueador	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensão, possivelmente estado mental depressivo. 	<ul style="list-style-type: none"> ECG (taxa ventricular lenta, bloqueio do nó AV com disritmias associadas). Glicose sanguínea: hipoglicemia
Toxicidade por bloqueador de canais de cálcio	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensão, geralmente estado mental normal. 	<ul style="list-style-type: none"> ECG (taxa ventricular lenta, bloqueio do nó AV com disritmias associadas). Glicose sanguínea: hiperglicemia
Toxicidade por clonidina	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensão, bradicardia, letargia. Ocasionalmente responde à naloxona. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentração sérica de digoxina normal ou terapêutica.
Hipotermia	<ul style="list-style-type: none"> Hipotermia, membros frios, hipotensão, disritmias ventriculares com resposta ventricular rápida. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentração sérica de digoxina normal ou terapêutica.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Intoxicação por organofosforados	<ul style="list-style-type: none"> Salivação, lacrimejamento, micção e broncorreia. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentração sérica de digoxina normal ou terapêutica.
Cardiopatia isquêmica	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensão, bradicardia, dor torácica ou desconforto, história de dispneia por esforço com angina ou equivalente anginoso. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentração sérica de digoxina normal ou terapêutica.
Infarto agudo do miocárdio	<ul style="list-style-type: none"> Desconforto e/ou dor torácica, dispneia, vômitos, dor característica de etiologia cardíaca, bradicardia, hipotensão. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentração sérica de digoxina normal ou terapêutica.
Hipertensão intracraniana	<ul style="list-style-type: none"> Estado mental alterado, hipertensão, bradicardia sinusal (mas possivelmente pode apresentar outros ritmos bradicárdicos). 	<ul style="list-style-type: none"> Concentração sérica de digoxina normal ou terapêutica.
Hipercalcemia	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com hipercalcemia decorrente de outras etiologias (por exemplo, excreção reduzida de potássio, carga excessiva de potássio endógeno, pseudo-hipercalcemia, redistribuição de dentro das células para o plasma) geralmente estão acordados e não letárgicos. Pacientes com insuficiência renal crônica podem apresentar letargia e quaisquer outras queixas inespecíficas. Os pacientes com hipercalcemia também podem se apresentar completamente assintomáticos. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentração sérica de digoxina normal ou terapêutica.
Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> Intolerância ao frio, fadiga, depressão, queda de cabelo, letargia ou ciclo menstrual anormal. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e níveis reduzidos de T4 são úteis no diagnóstico.

Critérios de diagnóstico

Concentração sérica de digoxina (CSD)

Geralmente, a CSD é maior que o intervalo terapêutico de 0.6 a 1.2 nanomol/L (0.5 a 0.9 nanograma/mL). Entretanto, alguns pacientes podem se intoxicar com concentrações séricas terapêuticas de digoxina.

Potássio

A superdosagem aguda pode causar hipercalemia.

Gravidade

Uma superdosagem significativa, que necessita de tratamento com fragmentos de anticorpos específicos para digoxina por via intravenosa, é caracterizada por:

- Bradiarritmias sintomáticas
- Disritmias ventriculares
- Qualquer paciente com superdosagem aguda de digoxina e concentrações de potássio >5.0 milimoles/L (>5.0 mEq/L)
- Ingestão aguda de >4 mg por uma criança saudável (ou 0.1 mg/kg)
- Ingestão aguda de >10 mg por um adulto saudável
- Concentração sérica de ≥ 12.8 nanomoles/L (≥ 10 nanogramas/mL) 4 a 6 horas após a ingestão (estado estável)
- Concentração sérica de ≥ 19.2 nanomoles/L (≥ 15 nanogramas/mL) em qualquer momento.

Abordagem passo a passo do tratamento

O principal objetivo do tratamento é corrigir a toxicidade cardíaca. O tratamento da toxicidade cardíaca geralmente resulta na resolução dos sintomas do sistema nervoso central (SNC) e gastrointestinais.

O tratamento inicial inclui:

- Cuidados gerais de suporte
- Descontinuação do tratamento com digoxina e prevenção de exposição adicional
- Prevenção de absorção gastrointestinal adicional
- Administração de fragmentos de anticorpos específicos para digoxina (fragmento de anticorpo [Fab] antidigoxina)
- Tratamento de complicações específicas: por exemplo, disritmias e anormalidades de eletrólitos.

O tratamento da toxicidade crônica é baseado em uma síndrome clínica, não na concentração sérica de digoxina (CSD), que pode estar apenas um pouco acima do intervalo terapêutico. Se a CSD não puder ser obtida, os pacientes são tratados com base em sua apresentação, em achados do eletrocardiograma (ECG) e em resultados de exames laboratoriais. Se houver suspeita de toxicidade e o paciente estiver instável, a terapia antidotal é administrada antes dos resultados confirmatórios. Para pacientes com intoxicação crônica por digitálicos, o tratamento pode requerer apenas algumas ampolas de Fab. Não há alteração na terapia para insuficiência renal, mas note que a meia-vida de eliminação da digoxina é prolongada em pacientes com insuficiência renal.

Cuidados de suporte

Os cuidados gerais de suporte incluem monitorização cardíaca dos pacientes, administração de fluidos por via intravenosa (IV) em pacientes com hipotensão ou depleção de volume (com cautela para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva [ICC]), administração de oxigênio suplementar e/ou reposição de eletrólitos em pacientes com anormalidades eletrolíticas.

Tratamento de quelação da digoxina

A quelação da digoxina (com anticorpo Fab antidigoxina) é usada em pacientes com as seguintes características:

- Toxicidade grave ou comprometimento hemodinâmico
- Bradiarritmias sintomáticas
- Disritmias ventriculares
- Qualquer paciente com superdosagem de digoxina e concentrações de potássio >5.0 milimoles/L (>5.0 mEq/L)
- Ingestão aguda de >4 mg por uma criança saudável (ou 0.1 mg/kg)
- Ingestão aguda de >10 mg por um adulto saudável
- Concentração sérica de ≥ 12.8 nanomoles/L (≥ 10 nanogramas/mL) 4 a 6 horas após a ingestão (estado estável)
- Concentração sérica de ≥ 19.2 nanomoles/L (≥ 15 nanogramas/mL) em qualquer momento.

Se indicado, 15 ampolas de Fab geralmente é a quantidade necessária para tratar um paciente.[26] Um estudo sugere 1 a 2 ampolas administradas de forma gradual com base na resposta clínica.[27] Pacientes que recebem fragmento de anticorpo (Fab) antidigoxina apresentam queda no potássio sérico, pois este se move para dentro da célula.[28] [29] [30] Alguns pacientes tratados para hipercalemia que também recebem fragmento de anticorpo (Fab) antidigoxina desenvolvem hipocalemia profunda. Portanto, medições seriais do potássio são realizadas quando pacientes recebem fragmento de anticorpo (Fab) antidigoxina e outros tratamentos para diminuir o potássio.

Após a administração de fragmento de anticorpo (Fab) antidigoxina, as concentrações séricas de digoxina (CSD) geralmente são elevadas de maneira artificial (10 a 30 vezes). A CSD pode ser medida novamente 3 a 4 dias após a administração da dose,[31] [32] [33] mas há relatos de ter permanecido elevada por até 10 dias, especialmente em pacientes com insuficiência renal.[32]

Manejo da anormalidade de eletrólitos

Em pacientes com toxicidade crônica por digoxina, a hipercalemia é corrigida (por exemplo, com insulina/glicose) apenas se for considerada como risco de vida, devido ao risco de produzir hipocalemia. Um estudo mostrou que a insulina interage diretamente com as bombas de Na(+)/K(+) ATPase e altera o efeito da digoxina.[34] Isso corrobora o achado de que, para pacientes com diabetes, a insulina demonstrou ter efeito cardioprotetor após intoxicação por digoxina. Cálcio não é usado para tratar hipercalemia em pacientes com suspeita de toxicidade por digoxina, pois pode induzir arritmia ou parada cardíaca.

Pacientes com toxicidade aguda por digoxina e concentrações de potássio sérico ≥ 5.0 milimoles/L (≥ 5.0 mEq/L) são tratados com anticorpo Fab antidigoxina; aqueles com hipercalemia apresentam altas taxas de mortalidade.

Pacientes com hipocalemia ou hipomagnesemia necessitam de potássio e magnésio adicionais, com monitoramento cauteloso para restaurar os níveis séricos normais.

Cálcio não é usado para tratar hipercalemia em pacientes com suspeita de toxicidade por digoxina, pois pode induzir arritmia ou parada cardíaca.

descontaminação gastrointestinal

A descontaminação gastrointestinal com carvão ativado tem uma função em pacientes com ingestão aguda de digoxina, com toxicidade baixa a moderada.[35] [36] [37] O objetivo principal do carvão ativado é diminuir a absorção gastrointestinal do medicamento.[36] [37]

Manejo da bradicardia

Pacientes adultos com bradicardia sintomática são tratados com atropina. A atropina pode ser administrada a cada 3 a 5 minutos até que haja uma resposta, ou até que a dose máxima de 3 mg seja alcançada. Pacientes pediátricos com bradicardia sintomática precisam de doses menores de atropina.

Manejo da taquiarritmia

Antiarrítmicos do tipo IB (por exemplo, fenitoína, lidocaína) podem ser usados se os fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina não estiverem disponíveis, ou se estiverem em preparação e os pacientes apresentarem disritmias ventriculares rápidas que não respondam às medidas de suporte.

A cardioversão elétrica transtorácica para taquiarritmias atriais está associada ao desenvolvimento de disritmias ventriculares letais, portanto, não é usada.[38]

A supressão por hiperestimulação com um marca-passo transvenoso também é evitada devido a complicações iatrogênicas associadas, que foram observadas em até 36% dos pacientes.[39] [40]

Pacientes com fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso necessitam de desfibrilação associada à imunoterapia.

Manejo do comprometimento hemodinâmico

Em pacientes com sinais de insuficiência e/ou comprometimento hemodinâmico (por exemplo, hipotensão, consciência alterada), fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina são administrados como tratamento primário. Como uma ponte para a administração de fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina, a fluidoterapia intravenosa e vasopressores de ação direta (por exemplo, fenilefrina, noradrenalina) são usados. A contratilidade cardíaca (inotropismo) geralmente é preservada em pacientes com toxicidade por digoxina.

Monitoramento constante e alteração de medicamento

Idealmente, o uso da digoxina é descontinuado e prescreve-se um medicamento diferente para controle da frequência cardíaca ou um inotrópico diferente (para fibrilação atrial [FA], flutter atrial ou ICC, respectivamente). Se o paciente precisar continuar usando digoxina por alguma razão, a dose de digoxina é ajustada para o perfil de medicamentos do paciente. A taxa de filtração glomerular (TFG) e a CSD são monitoradas regularmente (a cada 2 a 4 semanas).

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
ingestão aguda, toxicidade baixa a moderada		
	1a	carvão ativado
	mais	cuidados de suporte
■ com hipocalemia	mais	reposição de potássio
■ com hipercalemia	mais	observação ± correção da hipercalemia
■ com hipomagnesemia	mais	reposição de magnésio
ingestão crônica, toxicidade baixa a moderada		
	1a	cuidados de suporte
■ com hipocalemia	mais	reposição de potássio
■ com hipercalemia	mais	observação ± correção da hipercalemia

Agudo (resumo)		
■ com hipomagnesemia	mais	reposição de magnésio
toxicidade grave ou comprometimento hemodinâmico (toxicidade aguda ou crônica)		
	1a	quelação da digoxina
	mais	cuidados de suporte
■ com hipocalemia	mais	reposição de potássio
■ com hipercalemia	mais	observação ± correção da hipercalemia
■ com hipomagnesemia	mais	reposição de magnésio
■ com bradicardia sintomática/bloqueio atrioventricular (AV) de alto grau	mais	atropina
■ com taquiarritmias ventriculares	mais	desfibrilação associada a antiarrítmicos

Em curso (resumo)		
toxicidade aguda ou crônica após início do tratamento		
	1a	prescrição de medicamento alternativo e descontinuação da digoxina
	2a	ajuste da dosagem de digoxina e monitoramento regular

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

ingestão aguda, toxicidade baixa a moderada

1a

carvão ativado

Opções primárias

» **carvão ativado:** 1 g/kg por via oral em dose única, repetir a cada 2-4 horas se necessário, máximo de 4 doses no total

» O objetivo primário do carvão ativado é diminuir a absorção gastrointestinal do medicamento; no entanto, as concentrações séricas também podem ser diminuídas ao facilitar a diálise do intestino por meio da circulação êntero-hepática e da recirculação enteroentérica da digoxina (e outros corticosteroides cardioativos).[36] [37]

» Efetivo nas primeiras 6 a 8 horas após ingestão.

» Em caso de toxicidade grave, o carvão deve ser descartado e os fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina administrados imediatamente.

» Deve haver cautela com pacientes que apresentam vômitos ou com estado mental alterado. Eles correm risco de aspiração pulmonar quando tomam a solução.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados gerais de suporte incluem monitorização cardíaca dos pacientes, administração de fluidos por via intravenosa (IV) em pacientes com hipotensão ou depleção de volume (com cautela para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva [ICC]), administração de oxigênio suplementar e/ou reposição de eletrólitos em pacientes com anormalidades eletrolíticas. Pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia necessitam de potássio e magnésio adicionais, com monitoramento cauteloso para restaurar os níveis séricos normais.

■ com hipocalcemia

mais

reposição de potássio

Agudo

■ com hipercalemia

mais

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Potássio deve ser administrado através de infusão intravenosa cautelosa para restaurar o potássio sérico aos níveis normais.

» A reposição deve seguir os protocolos do hospital local.

» O potássio sérico deve ser verificado em intervalos e o tratamento ajustado conforme necessário.

observação ± correção da hipercalemia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hipercalemia é corrigida (por exemplo, com insulina/glicose) apenas se for considerada como risco de vida, devido ao risco de produzir hipocalcemia.

» Se necessário, a correção deve seguir os protocolos do hospital local. Cálcio não é usado para tratar hipercalemia em pacientes com suspeita de toxicidade por digoxina, pois pode induzir arritmia ou parada cardíaca.

■ com hipomagnesemia

mais

reposição de magnésio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Magnésio deve ser administrado através de infusão intravenosa cautelosa para restaurar o magnésio sérico aos níveis normais.

» A reposição deve seguir os protocolos do hospital local.

» O magnésio sérico deve ser verificado em intervalos regulares e o tratamento ajustado conforme necessário.

ingestão crônica, toxicidade baixa a moderada

ingestão crônica, toxicidade baixa a moderada

1a

cuidados de suporte

» O tratamento da toxicidade crônica é baseado na síndrome clínica, não na concentração sérica de digoxina (CSD), que pode estar apenas um pouco acima do intervalo terapêutico. Se a CSD não puder ser obtida, os pacientes são tratados com base em sua apresentação, em achados do eletrocardiograma (ECG) e em resultados de exames laboratoriais.

» Os cuidados gerais de suporte incluem monitorização cardíaca dos pacientes,

Agudo

■ com hipocalemia

mais

administração de fluidos por via intravenosa (IV) em pacientes com hipotensão ou depleção de volume (com cautela para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva [ICC]), administração de oxigênio suplementar e/ou reposição de eletrólitos em pacientes com anormalidades eletrolíticas. Pacientes com hipocalemia ou hipomagnesemia necessitam de potássio e magnésio adicionais, com monitoramento cauteloso para restaurar os níveis séricos normais.

reposição de potássio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Potássio deve ser administrado através de infusão intravenosa cautelosa para restaurar o potássio sérico aos níveis normais.

» A reposição deve seguir os protocolos do hospital local.

» O potássio sérico deve ser verificado em intervalos e o tratamento ajustado conforme necessário.

■ com hipercalemia

mais

observação ± correção da hipercalemia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hipercalemia é corrigida (por exemplo, com insulina/glicose) apenas se for considerada como risco de vida, devido ao risco de produzir hipocalemia.

» Se necessário, a correção deve seguir os protocolos do hospital local. Cálcio não é usado para tratar hipercalemia em pacientes com suspeita de toxicidade por digoxina, pois pode induzir arritmia ou parada cardíaca.

■ com hipomagnesemia

mais

reposição de magnésio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Magnésio deve ser administrado através de infusão intravenosa cautelosa para restaurar o magnésio sérico aos níveis normais.

» A reposição deve seguir os protocolos do hospital local.

» O magnésio sérico deve ser verificado em intervalos regulares e o tratamento ajustado conforme necessário.

Agudo

toxicidade grave ou comprometimento hemodinâmico (toxicidade aguda ou crônica)

1a quelação da digoxina

Opções primárias

» **digoxina imune Fab**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A quelação da digoxina é usada em pacientes com toxicidade grave ou comprometimento hemodinâmico; bradiarritmias sintomáticas; disritmias ventriculares; qualquer paciente com superdosagem de digoxina e concentrações de potássio >5.0 milimoles/L (>5.0 mEq/L); ingestão aguda de >4 mg em uma criança saudável (ou 0.1 mg/kg); ingestão aguda de >10 mg em um adulto saudável; concentração sérica de ≥ 12.8 nanomoles/L (≥ 10 nanogramas/mL) de 4 a 6 horas após a ingestão (estado estável); e concentração sérica de ≥ 19.2 nanomoles/L (≥ 15 nanogramas/mL) em qualquer momento.

» Existem fórmulas disponíveis na bula para calcular a dose de neutralização dos fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina, com base na carga corporal total ou na dose total ingerida.[41] Em caso de toxicidade aguda, 15 ampolas de Fab geralmente é a quantidade necessária para tratar um paciente.[26] Um estudo sugere 1 a 2 ampolas administradas de forma gradual com base na resposta clínica.[27] Para pacientes com intoxicação crônica por digitálicos, o tratamento pode requerer apenas algumas ampolas de Fab.

» Pacientes que recebem fragmento de anticorpo (Fab) antidigoxina apresentam queda no potássio sérico, pois este se move para dentro da célula.[28] [29] [30] Alguns pacientes tratados para hipercalemia que também recebem fragmento de anticorpo (Fab) antidigoxina desenvolvem hipocalemia profunda. Portanto, medições seriadas do potássio são realizadas quando pacientes recebem fragmento de anticorpo (Fab) antidigoxina e outros tratamentos para diminuir o potássio.

» Após a administração de fragmento de anticorpo (Fab) antidigoxina, as concentrações séricas de digoxina (CSD) geralmente são elevadas de maneira artificial (10 a 30 vezes). A CSD pode ser medida novamente 3 a 4 dias após a administração da dose,[31] [32] [33] mas há relatos de ter permanecido elevada por

Agudo

até 10 dias, especialmente em pacientes com insuficiência renal.[32]

» Raramente, pacientes podem desenvolver reações de infusão relacionadas à taxa e, neste caso, a infusão deve ser interrompida e reiniciada a uma taxa mais lenta. Há um risco maior de reação se nenhum filtro for usado quando fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina forem administrados.

» Após a administração, as concentrações séricas totais de digoxina já não são úteis, pois refletem a digoxina livre associada à digoxina ligada ao Fab.[31] Há ensaios capazes de determinar as concentrações séricas de digoxina livre, mas eles nem sempre estão disponíveis rotineiramente.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados gerais de suporte incluem monitorização cardíaca dos pacientes, administração de fluidos por via intravenosa (IV) em pacientes com hipotensão ou depleção de volume (com cautela para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva [ICC]), administração de oxigênio suplementar e/ou reposição de eletrólitos em pacientes com anormalidades eletrolíticas.

» Pacientes com hipocalemia ou hipomagnesemia necessitam de potássio e magnésio adicionais, com monitoramento cauteloso para restaurar os níveis séricos normais.

» Em pacientes com toxicidade crônica por digoxina, a hipercalemia é corrigida (por exemplo, com insulina/glicose) apenas se for considerada como risco de vida, devido ao risco de produzir hipocalemia. Cálcio não é usado para tratar hipercalemia em pacientes com suspeita de toxicidade por digoxina, pois pode induzir arritmia ou parada cardíaca.

■ **com hipocalemia**

mais

reposição de potássio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Potássio deve ser administrado através de infusão intravenosa cautelosa para restaurar o potássio sérico aos níveis normais.

» A reposição deve seguir os protocolos do hospital local.

Agudo

■ com hipercalemia	mais	<p>» O potássio sérico deve ser verificado em intervalos e o tratamento ajustado conforme necessário.</p> <p>observação ± correção da hipercalemia</p> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» A hipercalemia é corrigida (por exemplo, com insulina/glicose) apenas se for considerada como risco de vida, devido ao risco de produzir hipocalcemia.</p> <p>» Se necessário, a correção deve seguir os protocolos do hospital local. Cálcio não é usado para tratar hipercalemia em pacientes com suspeita de toxicidade por digoxina, pois pode induzir arritmia ou parada cardíaca.</p>
■ com hipomagnesemia	mais	<p>reposição de magnésio</p> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» Magnésio deve ser administrado através de infusão intravenosa cautelosa para restaurar o magnésio sérico aos níveis normais.</p> <p>» A reposição deve seguir os protocolos do hospital local.</p> <p>» O magnésio sérico deve ser verificado em intervalos regulares e o tratamento ajustado conforme necessário.</p>
■ com bradicardia sintomática/bloqueio atrioventricular (AV) de alto grau	mais	<p>atropina</p> <p>Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>Opções primárias</p> <p>» atropina: crianças: 0.02 mg/kg (mínimo de 0.1 mg, máximo de 0.5 mg) por via intravenosa em dose única, pode ser repetida apenas uma vez, máximo de 1 mg/dose total; adultos: 0.5 mg por via intravenosa a cada 3-5 minutos, máximo de 3 mg/dose total</p> <p>» Pacientes com bradicardia sintomática são tratados com atropina enquanto esperam pelos fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina.</p> <p>» A atropina pode ser administrada a cada 3 a 5 minutos até que haja uma resposta, ou até que a dose máxima de 3 mg seja alcançada. Pacientes pediátricos com bradicardia sintomática precisam de doses menores de atropina.</p>

Agudo

■ com taquiarritmias ventriculares

mais

desfibrilação associada a antiarrítmicos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fenitoína**: crianças: 1.25 mg/kg por via intravenosa a cada 5 minutos, máximo de 15 mg/kg na dose total; adultos: 50-100 mg por via intravenosa a cada 10-15 minutos, máximo de 15 mg/kg na dose total

Opções secundárias

» **lidocaína**: crianças: 1 mg/kg em bolus intravenoso inicialmente, seguido por infusão de 30-50 microgramas/kg/min; adultos: 1 a 1.5 mg/kg em bolus intravenoso inicialmente, seguido por infusão de 1-4 mg/minuto

» Pacientes com fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso necessitam de desfibrilação associada à imunoterapia.

» Antiarrítmicos são administrados durante a espera pelos fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina. Os antiarrítmicos de tipo IB (por exemplo, fenitoína, lidocaína) têm rápido efeito de associação e dissociação no canal Na⁺, e esses medicamentos deprimem a automaticidade ventricular aumentada sem diminuir significativamente a condução AV (atrioventricular) nodal. A fenitoína talvez possa melhorar a condução AV nodal.[42] [43] A fenitoína pode interromper arritmias cardíacas induzidas por digitálicos de forma melhor que a lidocaína.[43]

» Os antiarrítmicos de tipo 1A (por exemplo, quinidina, procainamida) e tipo 1C (por exemplo, flecainida, propafenona) são contraindicados.

Em curso

toxicidade aguda ou crônica após início do tratamento

1a

prescrição de medicamento alternativo e descontinuação da digoxina

» Idealmente, o uso da digoxina é descontinuado e prescreve-se um medicamento diferente para controle da frequência cardíaca ou um inotrópico diferente (para fibrilação atrial [FA], flutter atrial ou ICC, respectivamente).

Em curso

2a ajuste da dosagem de digoxina e monitoramento regular

» Se o paciente precisar continuar usando digoxina por alguma razão, a dose de digoxina é ajustada para o perfil de medicamentos do paciente. A taxa de filtração glomerular (TFG) e a CSD são monitoradas regularmente (a cada 2 a 4 semanas).

Recomendações

Monitoramento

Após a administração de fragmento de anticorpo (Fab) antidigoxina, as concentrações séricas de digoxina (CSD) geralmente são elevadas de maneira artificial (10 a 30 vezes). A CSD pode ser medida novamente 3 a 4 dias após a administração da dose,^{[31] [32] [33]} mas há relatos de ter permanecido elevada por até 10 dias, especialmente em pacientes com insuficiência renal.^[32]

Instruções ao paciente

Se um paciente suspeitar de superdosagem de seu medicamento, ele deve procurar atenção médica com urgência. Os pacientes também devem estar atentos à superdosagem inadvertida de glicosídeos cardíacos, que podem ser decorrentes de remédios fitoterápicos ou da ingestão de plantas, devendo consultar seu médico antes de iniciar tais regimes.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
reação anafilactoide (do tipo anafilaxia) aos fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina	curto prazo	baixa
Geralmente, este é um fenômeno relacionado à taxa de infusão de Fab minutos após o início da infusão. Um filtro de membrana reduzirá o risco de reação. Se ocorrer reação, a infusão precisa ser interrompida e reiniciada a uma taxa mais lenta.		
recorrência de fibrilação atrial (FA) subjacente prévia ou insuficiência cardíaca após o tratamento com fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina	curto prazo	baixa
A FA ocorre uma mediana de 7 dias após a terapia com Fab, afetando cerca de 2% dos pacientes tratados em um estudo. ^[45] Pacientes tratados com Fab são monitorados em relação ao desenvolvimento de FA descontrolada ou piora da insuficiência cardíaca e recebem tratamento adicional conforme necessário.		
parada cardíaca	curto prazo	baixa
Há relatos de casos de pacientes que tiveram parada cardíaca com ressuscitação prolongada que receberam fragmentos de anticorpo (Fab) antidigoxina após a parada e se recuperaram. ^[30]		

Prognóstico

O prognóstico para pacientes tratados adequadamente é muito bom. Geralmente, os pacientes não apresentam desfechos adversos relacionados à toxicidade por digoxina em longo prazo.^{[28] [44]} Pacientes que apresentam toxicidade aguda por digoxina e concentrações de potássio sérico ≥ 5.0 milimoles/L (≥ 5.0 mEq/L), que permanecem sem tratamento e/ou não são diagnosticados, apresentam uma mortalidade de

50%.[39] Os pacientes que apresentam toxicidade crônica por digoxina e permanecem não diagnosticados e/ou não tratados têm uma taxa de mortalidade relatada de 5% a 13%.[5]

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Investigation of the poisoned patient

Publicado por: Toward Optimized Practice (Canada)

Última publicação em:
2006

Diretrizes de tratamento

Internacional

Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning

Publicado por: American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists

Última publicação em:
1999

Artigos principais

- Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2006 May 30;113(21):2556-64. [Resumo](#)
- Smith TW, Haber E, Yeatman L, et al. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. *N Engl J Med*. 1976 Apr 8;294(15):797-800. [Resumo](#)
- Smith TW, Butler VP Jr, Haber E, et al. Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: experience in 26 cases. *N Engl J Med*. 1982 Nov 25;307(22):1357-62. [Resumo](#)
- Bismuth C, Gaultier M, Conso F, et al. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol*. 1973;6(2):153-62. [Resumo](#)
- Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, et al. Acute digitalis intoxication--is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31(2):261-73. [Resumo](#)

Referências

1. Withering W. An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases. Birmingham: Swinney for Robinson; 1785.
2. Yang EH, Shah S, Criley JM. Digitalis toxicity: a fading but crucial complication to recognize. *Am J Med*. 2012 Apr;125(4):337-43. [Resumo](#)
3. Aarnoudse AL, Dieleman JP, Stricker BH. Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug Saf*. 2007;30(5):431-6. [Resumo](#)
4. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena Jr LR, et al. 2013 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st annual report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Dec;52(10):1032-283. [Resumo](#)
5. Ordog GJ, Benaron S, Bhasin V, et al. Serum digoxin levels and mortality in 5100 patients. *Ann Emerg Med*. 1987 Jan;16(1):32-9. [Resumo](#)
6. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Dec;68(12):1667-76. [Resumo](#)
7. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, et al. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother*. 2000 Apr;34(4):427-32. [Resumo](#)
8. Bizjak ED, Mauro VF. Digoxin-macrolide drug interaction. *Ann Pharmacother*. 1997 Sep;31(9):1077-9. [Resumo](#)

9. De Lannoy IA, Koren G, Klein J, et al. Cyclosporin and quinidine inhibition of renal digoxin excretion: evidence for luminal secretion of digoxin. *Am J Physiol*. 1992 Oct;263(4 Pt 2):F613-22. [Resumo](#)
10. Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, et al. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000 Nov;17(5):353-62. [Resumo](#)
11. Fenster PE, White NW Jr, Hanson CD. Pharmacokinetic evaluation of the digoxin-amiodarone interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Jan;5(1):108-12. [Resumo](#)
12. Moysey JO, Jaggarao NS, Grundy EN, et al. Amiodarone increases plasma digoxin concentrations. *Br Med J* 1981 Jan 24;282(6260):272. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Pedersen KE, Dorph-Pedersen A, Hvidt S, et al. Digoxin-verapamil interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Sep;30(3):311-6. [Resumo](#)
14. Schenck-Gustafsson K, Dahlqvist R. Pharmacokinetics of digoxin in patients subjected to the quinidine-digoxin interaction. *Br J Clin Pharmacol*. 1981 Feb;11(2):181-6. [Resumo](#)
15. Waldorff S, Hansen PB, Egeblad H, et al. Interactions between digoxin and potassium-sparing diuretics. *Clin Pharmacol Ther*. 1983 Apr;33(4):418-23. [Resumo](#)
16. Colt HG, Shapiro AP: Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J Am Geriatr Soc*. 1989 Apr;37(4):323-6. [Resumo](#)
17. Steiness E. Digoxin toxicity compared with myocardial digoxin and potassium concentration. *Br J Pharmacol*. 1978 Jun;63(2):233-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Kim RB, Wandel C, Leake B, et al. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. *Pharm Res*. 1999 Mar;16(3):408-14. [Resumo](#)
19. Rosen MR, Wit AL, Hoffman BF. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. IV. Cardiac antiarrhythmic and toxic effects of digitalis. *Am Heart J*. 1975 Mar;89(3):391-9. [Resumo](#)
20. Mandreperla SA, Johnson MA, Nakatani K. Electrophysiologic and electroretinographic evidence for photoreceptor dysfunction as a toxic effect of digoxin. *Arch Ophthalmol*. 1994 Jun;112(6):807-82. [Resumo](#)
21. Wofford JL, Hickey AR, Ettinger WH, et al. Lack of age-related differences in the clinical presentation of digoxin toxicity. *Arch Intern Med*. 1992 Nov;152(11):2261-4. [Resumo](#)
22. Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2006 May 30;113(21):2556-64. [Resumo](#)
23. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003 Feb 19;289(7):871-8. [Resumo](#)
24. Baugher BW, Berman M, Dierksen JE, et al. Digoxin immunoassays on the ARCHITECT i2000SR and ARCHITECT c8000 analyzers are free from interferences of Asian, Siberian, and American Ginseng. *J Clin Lab Anal*. 2015 Jan;29(1):1-4. [Resumo](#)

25. Marchlinski FE, Hook BG, Callans DJ, et al. Which cardiac disturbances should be treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody? Am J Emerg Med. 1991 Mar;9(2 Suppl 1):24-8. [Resumo](#)
26. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, et al; Antidote Summit Authorship Group. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. Ann Emerg Med. 2009 Sep;54(3):386-94.e1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Chan BS, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. Clin Toxicol (Phila). 2014 Sep-Oct;52(8):824-36. [Resumo](#)
28. Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, et al. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: final report of a multicenter study. Circulation. 1990;81:1744-1752. [Resumo](#)
29. Smith TW, Haber E, Yeatman L, et al. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. N Engl J Med. 1976 Apr 8;294(15):797-800. [Resumo](#)
30. Smith TW, Butler VP Jr, Haber E, et al. Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: experience in 26 cases. N Engl J Med. 1982 Nov 25;307(22):1357-62. [Resumo](#)
31. Lemon M, Andrews DJ, Binks AM, et al. Concentrations of free serum digoxin after treatment with antibody fragments. Br Med J (Clin Res Ed). 1987 Dec 12;295(6612):1520-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Miller JJ, Straub RW Jr, Valdes R Jr. Analytical performance of a monoclonal digoxin assay with increased specificity on the ACS:180. Ther Drug Monit. 1996 Feb;18(1):65-72. [Resumo](#)
33. Rainey PM. Effects of digoxin immune Fab (ovine) on digoxin immunoassays. Am J Clin Pathol. 1989 Dec;92(6):779-86. [Resumo](#)
34. Oubaassine R, Weckering M, Kessler L, et al. Insulin interacts directly with Na(+)/K(+)ATPase and protects from digoxin toxicity. Toxicology. 2012 Sep 4;299(1):1-9. [Resumo](#)
35. de Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, et al. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2003 Jun 7;361(9373):1935-8. [Resumo](#)
36. Boldy DA, Smart V, Vale JA. Multiple doses of charcoal in digoxin poisoning. Lancet. 1985 Nov 9;2(8463):1076-7. [Resumo](#)
37. Ibanez C, Carcas AJ, Frias J, et al. Activated charcoal increases digoxin elimination in patients. Int J Cardiol. 1995 Jan 27;48(1):27-30. [Resumo](#)
38. Sarubbi B, Ducceschi V, D'Andrea A, et al. Atrial fibrillation: what are the effects of drug therapy on the effectiveness and complications of electrical cardioversion? Can J Cardiol. 1998 Oct;14(10):1267-73. [Resumo](#)

39. Bismuth C, Gaultier M, Conso F, et al. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. Clin Toxicol. 1973;6(2):153-62. [Resumo](#)
40. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, et al. Acute digitalis intoxication--is pacing still appropriate? J Toxicol Clin Toxicol. 1993;31(2):261-73. [Resumo](#)
41. Bateman DN. Digoxin-specific antibody fragments: how much and when? Toxicol Rev. 2004;23(3):135-43. [Resumo](#)
42. Helfant RH, Scherlag BJ, Damato AN. Protection from digitalis toxicity with the prophylactic use of diphenylhydantoin sodium. An arrhythmic-inotropic dissociation. Circulation. 1967 Jul;36(1):119-24. [Resumo](#)
43. Rumack BH, Wolfe RR, Gilfrich H. Phenytoin (diphenylhydantoin) treatment of massive digoxin overdose. Br Heart J. 1974 Apr;36(4):405-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Kirkpatrick CH. Allergic histories and reactions of patients treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody. The Digibind Study Advisory Panel. Am J Emerg Med. 1991 Mar;9(2 Suppl 1):7-10. [Resumo](#)
45. Smith TW. Review of clinical experience with digoxin immune Fab (ovine). Am J Emerg Med. 1991 Mar;9(2 Suppl 1):1-6. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Eletrocardiograma (ECG) mostrando o efeito da digoxina

Do acervo de Dr Robert S. Hoffman



Figura 2: Eletrocardiograma (ECG) mostrando toxicidade por digoxina

Do acervo de Dr Robert S. Hoffman

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Scott Phillips, MD

Associate Clinical Professor of Medicine

Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Colorado, Denver, CO

DIVULGAÇÕES: SP declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Scott Phillips would like to gratefully acknowledge Dr Oladapo A. Odujube and Dr Robert S. Hoffman, previous contributors to this monograph. OAO and RSH declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Edward W. Boyer, MD

University of Massachusetts Medical School

Worcester, MA

DIVULGAÇÕES: EWB declares that he has no competing interests.

Ruben Thanacoody, MD, FRCP(Edin)

Consultant Physician and Clinical Toxicologist

National Poisons Information Service (Newcastle), Newcastle-upon-Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: RT declares that he has no competing interests.