

Digoxina®

digoxina

I) Identificação do medicamento

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações comercializadas

Digoxina® comprimidos: caixas com 25 unidades.

Digoxina® elixir pediátrico: frascos com 60mL de elixir.

USO ORAL

Composição

Cada comprimido de **Digoxina®** contém:

digoxina	0,25 mg
excipientes (lactose, amido de milho, amido de arroz e estearato de magnésio)	qsp 1 comprimido

Cada 1mL do elixir pediátrico de **Digoxina®** contém:

digoxina	0,05 mg
veículo (fosfato de sódio anidro, ácido cítrico monohidratado, metilparabeno, açúcar, corante amarelo de quinoleína, aroma de lima, propilenoglicol, álcool etílico e água purificada)	qsp 1 mL

Uso adulto e pediátrico

II) Informações ao paciente

1. Como este medicamento funciona?

A digoxina pertence a um grupo de medicamentos chamados glicosídeos cardíacos. Estes medicamentos aumentam a força de contração do músculo cardíaco, sendo assim usados para tratar certos problemas no coração, como insuficiência cardíaca e irregularidades no ritmo do batimento do coração.

2. Por que este medicamento foi indicado?

Digoxina® é indicada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, e de certas arritmias (variação no ritmo dos batimentos cardíacos).

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações

Alergia à **Digoxina®**, ou a outros glicosídeos, ou a algum dos componentes da formulação (veja em *Composição*).

Presença de bloqueio átrio-ventricular completo ou intermitente, ou outros tipos de arritmias cardíacas (alterações no ritmo de batimento do coração), tais como: bloqueio atrioventricular de segundo grau (especialmente se houver história de Síndrome de Stokes-Adams) e taquicardia ventricular (aumento no ritmo cardíaco) ou fibrilação ventricular.

Outros tipos de doenças cardíacas, por exemplo: cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, a menos que haja fibrilação atrial e insuficiência cardíaca concomitantes, mas, mesmo neste caso, deve-se tomar cuidado caso a **Digoxina®** seja utilizada.

A **Digoxina®** não deve ser utilizada em pacientes com certos problemas de coração. Seu médico terá checado seu histórico antes de lhe receitar este medicamento. Se você tem alguma preocupação com relação a isso, converse com seu médico a respeito.

Advertências

Se você responder “sim” a alguma das questões abaixo, avise seu médico antes de usar este medicamento. Ele lhe dirá se este medicamento é adequado ou não para você.

- Você tem, ou já teve problemas nos rins?
- Você é idoso?
- Você está usando diurético ou inibidores da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina)?
- Você tem o nível de cálcio alterado no sangue?
- Você tem doença na tireóide?
- Você tem o nível de magnésio baixo no sangue?
- Você tem alguma doença no pulmão?
- Você sente falta de ar?
- Você tem problemas no intestino ou no estômago?
- Você está grávida, pretendendo engravidar ou amamentando?
- Você está usando, ou usou um glicosídeo cardíaco nas últimas duas semanas?
- Você sofreu algum infarto recentemente?
- Você está sendo ou será submetido a tratamento de cardioversão de corrente direta?
- Você possui algum dos seguintes problemas cardíacos?

Amiloidose cardíaca, miocardite, doença cardíaca por *Beri-Beri* ou pericardite crônica.

Precauções

Os níveis de eletrólitos plasmáticos e creatinina devem ser periodicamente monitorados.

É recomendável que a concentração plasmática de digoxina seja monitorada durante a suspensão temporária do tratamento.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Pacientes que estão usando digoxina devem ter cuidado ao dirigir, operar máquinas ou participar de atividades perigosas.

Principais interações com medicamentos, alimentos e testes laboratoriais

Digoxina® pode ser ingerida com a maioria dos alimentos. Entretanto você deve evitar tomá-la com alimentos ricos em fibras, pois eles podem reduzir a quantidade de digoxina absorvida.

O uso de **Digoxina®** pode alterar o resultado do eletrocardiograma (como gerar resultados falso-positivos de alterações no exame), portanto ao fazer um eletrocardiograma avise à pessoa que está conduzindo o teste que você está tomando **Digoxina®**.

Digoxina® pode interagir com muitos outros medicamentos, incluindo aqueles que você comprou sem prescrição. Pergunte ao seu médico se algum dos medicamentos que você está usando pode interagir com **Digoxina®**.

Não use nenhum medicamento junto com **Digoxina®** sem orientação médica.

Se você responder “sim” a alguma das questões abaixo, avise seu médico antes de usar este medicamento.

- Você usa drogas bloqueadoras de receptores beta-adrenérgicos ou bloqueadores de canais de cálcio?

- Você utiliza drogas que diminuem os níveis de potássio no sangue como diuréticos, sais de lítio, corticosteróides, carbenoxolona e suxametônio?
- Você faz uso de cálcio, principalmente se o uso se dá por administração intravenosa?
- Você utiliza inibidores da ECA, amiodarona, flecainida, prazosina, propafenona, quinidina, espironolactona, antibióticos macrolídeos, tetraciclina, gentamicina, itraconazol, quinina, trimetoprima, alprazolam, indometacina, propantelina, nefazodona, atorvastatina, ciclosporina, verapamil, **poprostenol**, **carvedilol**, felodipina, nifedipina, diltiazem, inibidores da P-glicoproteína ou tiapamil?
- Você utiliza antiácidos, caolinapectina, laxantes, colestiramina, acarbose, sulfasalazina, neomicina, rifampicina, citostáticos, fenitoína, metoclopramida, penicilamina, adrenalina, salbutamol ou *Hypericum perforatum* (erva de São João)?

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção Diabéticos: o elixir pediátrico contém açúcar.

Não existem contra-indicações relativas a faixas etárias.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico, pode ser perigoso para sua saúde.

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas,
pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

4. Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico/ Características Organolépticas:

Digoxina® Comprimidos: comprimidos circulares de cor branca.

Digoxina® Elixir pediátrico: solução amarela e sabor lima

Posologia

Siga a orientação do seu médico, só ele saberá lhe indicar a melhor dose. A dose de **Digoxina®** deve ser ajustada individualmente por paciente, de acordo com a idade, peso corporal e função renal. As doses sugeridas devem ser interpretadas somente como uma diretriz inicial.

Você deve tentar ingerir as doses no mesmo horário, todos os dias. Siga à risca as instruções do seu médico.

O elixir pediátrico não deve ser diluído. Utilize o conta-gotas que acompanha o produto para medir exatamente a dose prescrita pelo seu médico.

A UTILIZAÇÃO DE DOSES MAIORES QUE A PRESCRITA PELO SEU MÉDICO PODE SER TÓXICA

Controle: Não há diretrizes rígidas quanto à faixa de concentração sérica mais eficaz, mas a maioria dos pacientes apresentará bons resultados, com baixo risco de desenvolver sinais e sintomas de intoxicação, com concentrações de **Digoxina®** de 0,8 ng/mL (1,02 nmol/L) a 2,0 ng/mL (2,56 nmol/L). Acima desta faixa tornam-se mais frequentes sinais e sintomas de intoxicação, e é muito provável ocorrer intoxicação com níveis acima de 3,0 ng/mL (3,84 nmol/L).

Adultos e crianças com mais de 10 anos:

Dose de ataque

750 a 1500 µg (0,75 a 1,5 mg) como dose única.

Dose de ataque lento

250 a 750 µg (0,25 a 0,75 mg) pode ser administrada diariamente por 1 semana seguida da dose de manutenção apropriada. Uma resposta clínica deve ser observada dentro de uma semana.

Nota: a escolha entre uma rápida ou lenta dose de ataque depende do estado clínico do paciente e da urgência da condição.

Dose de Manutenção

Seu médico deverá avaliar qual a dose mais adequada em seu caso. Na prática, isto significa que a maior parte dos pacientes terá doses de manutenção diárias entre 125 e 150 µg (0,125 – 0,75 mg) de digoxina; entretanto para aqueles que demonstrarem aumento da sensibilidade aos eventos adversos da digoxina, a dose diária de 62,5 µg (0,0625 mg) ou menor pode ser suficiente.

Neonatos e crianças menores de 10 anos.

Caso os glicosídeos cardíacos tenham sido administrados em até 2 semanas antes do início da terapia com digoxina, pode ser antecipado que a dose de ataque ótima de digoxina será inferior à recomendada. Em recém-nascidos, particularmente em crianças prematuras, o *clearance* renal de digoxina é inferior, e reduções ainda maiores nas doses recomendadas devem ser consideradas.

Por outro lado, no período imediato após o nascimento, o bebê geralmente requer doses proporcionalmente mais altas que as calculadas para adultos, baseando-se na área de superfície corporal, como indicado na tabela abaixo. Crianças maiores de 10 anos requerem doses de adultos, proporcionais ao peso corporal.

Dose de ataque oral

Deve ser administrada de acordo com a seguinte tabela:

Neonatos prematuros < 1,5 kg	25 µg/kg em 24 horas
Neonatos prematuros 1,5 kg a 2,5 kg	30 µg/kg em 24 horas
Neonatos termos até 2 anos	45 µg/kg em 24 horas
2 a 5 anos	35 µg/kg em 24 horas
5 a 10 anos	25 µg/kg em 24 horas

A dose de ataque deve ser administrada em doses divididas com aproximadamente metade da dose total na primeira tomada e depois em frações do total das doses administradas no intervalo de 4 a 8 horas, avaliando-se a resposta clínica antes da administração de cada dose adicional.

Dose de Manutenção

A dose de manutenção deve ser administrada de acordo com a tabela abaixo:

Neonatos prematuros	Dose diária = 20% da dose de ataque de 24 horas
Neonatos termos e crianças até 10 anos	Dose diária = 25% da dose de ataque de 24 horas

Estes esquemas de dosagem são indicados por diretrizes e devem sofrer criteriosa avaliação clínica e a monitoração dos níveis séricos de digoxina deve ser utilizada como base para ajustes na dosagem nos pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

A tendência de pacientes idosos apresentarem alterações da função renal ou pouca massa corporal, influencia a farmacocinética da digoxina de tal forma que, níveis altos de digoxina no plasma podem causar toxicidade rapidamente, a menos que doses de digoxina inferiores as de pacientes adultos sejam usadas. Os níveis de digoxina sérica devem ser checados regularmente para evitar hipocalcemia.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

Como com qualquer medicamento, **Digoxina®** pode causar efeitos indesejados. Entretanto, muitos deles ocorrem porque a dose que lhe foi prescrita é mais alta do que a necessária, e seu médico pode precisar ajustá-la.

Efeitos indesejáveis mais comumente observados (isso significa que entre 1 em 10 e 1 em 100 pessoas podem ser afetadas):

- desorientação, vertigem, problemas na visão (visão turva ou amarelada);

- mudanças na frequência cardíaca ou batimento cardíaco (seu coração pode bater mais devagar ou irregularmente);
- sentir-se doente, diarreia;
- *rash* cutâneo (incluindo vermelhidão e coceira).

Efeitos indesejáveis incomumente observado (isso significa que entre 1 em 100 e 1 em 1.000 pessoas podem ser afetadas):

- depressão.

Efeitos indesejáveis muito raramente observados (isso significa que menos do que 1 em 10.000 pessoas podem ser afetadas):

- diminuição da contagem de plaquetas (células que ajudam seu sangue a coagular), isso pode causar hematomas;
- perda de contato com a realidade, alucinações, desequilíbrio emocional;
- dor no estômago grave, perda de apetite, dor de cabeça, cansaço, fraqueza, sensação generalizada de mal-estar;
- alterações graves no músculo cardíaco;
- ginecomastia (crescimento das mamas) em homens, após tratamento de longa duração.

Se algum dos efeitos indesejáveis se tornar grave, ou se você notar algum efeito não descrito nesta bula, por favor avise seu médico ou farmacêutico.

A primeira e mais freqüente manifestação de superdosagem da Digoxina® em crianças e bebês é o aparecimento de arritmias cardíacas (alteração dos batimentos cardíacos). Procure imediatamente seu médico se isto ocorrer.

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?

Sintomas e sinais ver item “5. *Quais males este medicamento pode causar?*”.

A maioria das manifestações de toxicidade em crianças ocorrem durante ou logo após a administração da dose de ataque com Digoxina®.

A superdosagem com **Digoxina®** pode ser fatal. Em caso de overdose ou suspeita de overdose procure socorro médico imediatamente. Atenção médica deve ser rápida para adultos e crianças.

A primeira e mais freqüente manifestação de superdosagem da **Digoxina®** em adultos e crianças é o aparecimento de arritmias cardíacas (alteração dos batimentos cardíacos).

Outros sintomas muito comuns incluem:

Sintomas gastrintestinais como redução no apetite, náusea e vômito; entretanto, náusea e vômito não são muito comuns em bebês e crianças.

Sintomas neurológicos como tontura, fadiga e mal-estar.

Distúrbios visuais.

Adicionalmente outros sintomas que foram relatados e podem aparecer em caso de overdose são dor abdominal, sonolência e distúrbios comportamentais.

Adultos

Adultos sem doença cardíaca clinicamente observável sugerem que uma superdosagem de **Digoxina®** de 10-15 mg é a dose que resulta na morte da metade dos pacientes. Se mais de 25 mg de **Digoxina®** for ingerido por um adulto sem doenças cardíacas, resultará em morte e toxicidade progressiva, sensível somente ao tratamento com anticorpos (fração Fab) específicos para **Digoxina®** (DIGIBIND®).

Manifestações Cardíacas

Manifestações cardíacas são os sinais mais freqüentes e graves de intoxicação aguda e crônica. O pico dos efeitos cardiológicos geralmente ocorre 3 a 6 horas após a superdosagem e pode persistir pelas próximas 24h ou mais. A intoxicação por digoxina pode resultar em qualquer tipo de arritmia. Diversos transtornos no ritmo cardíaco em um mesmo paciente são comuns (ex.: taquicardia atrial paroxística com bloqueio atrioventricular variável, aceleração do ritmo juncional, fibrilação atrial lenta (com variação muito discreta da freqüência ventricular) e taquicardia ventricular bidirecional.

Contrações ventriculares prematuras são a arritmia mais freqüente e precoce. Bigeminismo e trigeminismo também ocorrem freqüentemente.

Bradycardia sinusal e outras bradicardias são muito comuns.

Bloqueio cardíaco de primeiro, segundo e terceiro grau e dissociação AV são também comuns.

Toxicidade precoce pode se manifestar apenas por prolongamento do intervalo PR.

Taquicardia ventricular também pode ser uma manifestação de toxicidade.

Fibrilação ventricular ou assistolia levando à parada cardíaca por toxicidade da digoxina são geralmente fatais.

Uma superdosagem aguda pode resultar em hipercalemia leve a pronunciada pela inibição da bomba de sódio-potássio. A hipocalemia pode contribuir para a toxicidade.

Manifestações Não-cardíacas

Sintomas gastrintestinais são muito comuns na intoxicação aguda ou crônica. Os sintomas precedem as manifestações cardíacas em aproximadamente metade dos pacientes na maioria dos relatos da literatura. Anorexia, náusea e vômitos têm sido relatados com uma incidência de até 80%. Esses sintomas geralmente se apresentam logo no início de uma superdosagem.

Manifestações neurológicas e visuais ocorrem na intoxicação aguda ou crônica. Vertigem e vários transtornos do sistema nervoso central, fadiga e mal-estar são muito comuns. A perturbação visual mais freqüente é uma aberração no “colorido” da visão (predominância de verde-amarelo). Esses sintomas neurológicos e visuais persistem mesmo após a resolução de outros sinais de toxicidade.

Crianças

Crianças de 1 a 3 anos de idade sem doença cardíaca clinicamente observável sugerem que uma superdosagem de **Digoxina®** de 6-10 mg é a dose que resulta em morte da metade dos pacientes. Se mais de 10 mg de **Digoxina®** for ingerido por uma criança de 1 a 3 anos sem doenças cardíacas, o resultado será fatal em todos os casos, caso não seja administrado tratamento por fragmentos (região Fab) do anticorpo digoxina ligante (DIGIBIND®).

A maioria das manifestações de toxicidade em crianças ocorrem durante ou logo após a administração da dose de ataque com Digoxina®.

Manifestações cardíacas

As mesmas arritmias ou combinação de arritmias que ocorrem em adultos podem ocorrer em crianças. Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular e fibrilação atrial rápida são vistas menos freqüentemente na população pediátrica.

Pacientes pediátricos são mais predispostos a apresentar transtorno da condução AV ou bradicardia sinusal.

Ectopia ventricular é menos comum, entretanto na superdosagem, foram relatadas ectopia ventricular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.

Em neonatos, bradicardia sinusal ou bloqueio sinusal e/ou prolongamento do intervalo PR, freqüentemente são sinais de toxicidade. A bradicardia sinusal é comum em bebês e crianças. Em crianças maiores, o bloqueio AV é o transtorno de condução mais comum.

Qualquer arritmia ou alteração da condução cardíaca que se desenvolva em uma criança medicada com **Digoxina®**, deve ser considerada como causada pela **Digoxina®**, até que se prove o contrário.

Manifestações Não-cardíacas

Como observado em adultos, as manifestações freqüentes não-cardíacas são gastrintestinais, do SNC e visuais. Entretanto, náusea e vômitos não são freqüentes em bebês e crianças menores.

Além dos efeitos indesejáveis observados nas dosagens recomendadas, perda de peso em pacientes mais idosos e transtornos do crescimento em crianças, dor abdominal em virtude de isquemia mesentérica arterial, sonolência e distúrbios de comportamento, incluindo manifestações psicóticas, foram relatados na superdosagem.

Tratamento

Após ingestão recente, como envenenamento acidental ou deliberado, a sobrecarga disponível para absorção deve ser reduzida por lavagem gástrica.

Pacientes com ingestão de grandes quantidades de digitálicos devem receber altas doses de carvão ativado, a fim de prevenir absorção e ligação da **Digoxina[®]** ao intestino durante recirculação enteroentérica.

Caso ocorra hipocalemia, esta deve ser corrigida com suplementos de potássio, seja por via oral ou intravenosa, dependendo da urgência da situação. Em casos onde forem ingeridas grandes quantidades de **Digoxina[®]**, pode estar presente hipercalemia face a liberação de potássio a partir do músculo esquelético. Deve-se conhecer o nível de potássio sérico antes da administração de potássio na superdosagem por **Digoxina[®]**.

Bradiarritmia pode responder à atropina, mas pode ser necessário marcapasso cardíaco temporário. Arritmias ventriculares podem responder à lidocaína e fenitoína.

Diálise não é particularmente eficaz na remoção de digoxina corporal em intoxicação que ameace a vida.

DIGIBIND[®] é um tratamento específico para intoxicação com digoxina e é muito efetivo. Para maiores detalhes, consultar literatura sobre o DIGIBIND[®]. A reversão rápida das complicações que estão associadas com envenenamento grave por digoxina, digitoxina e glicosídeos relacionados são seguidas por administração intravenosa de frações Fab de anticorpos (ovinos) específicos para **Digoxina[®]**.

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha o medicamento na embalagem original.

Os comprimidos devem ser armazenados em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, e protegidos da luz e umidade.

O elixir pediátrico deve ser armazenado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) Informações técnicas aos profissionais de saúde

1. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas:

A **Digoxina[®]** aumenta a contratilidade do miocárdio por atividade direta. Este efeito é proporcional à dose na faixa terapêutica mais baixa, e algum efeito é alcançado mesmo com doses muito baixas. O efeito ocorre até com o miocárdio normal, embora neste caso não exista nenhum benefício fisiológico. A ação primária da digoxina é, especificamente, inibir a adenosina trifosfatase, e desta maneira, inibir a bomba sódio/potássio. A distribuição iônica alterada através da membrana celular resulta em um aumento do afluxo dos íons cálcio e, conseqüentemente, em um aumento na disponibilidade de cálcio no momento do acoplamento excitação-contração. A potência da **Digoxina[®]** pode, portanto, ser consideravelmente intensificada quando a concentração de potássio extracelular é baixa; ao passo que o efeito oposto é obtido na condição de hipercalemia.

A **Digoxina[®]** exerce o mesmo efeito de inibição do mecanismo de troca de sódio e potássio nas células do sistema nervoso autônomo, estimulando-as a exercerem atividade cardíaca indireta. Aumentos nos impulsos vagais eferentes resultam na redução do tônus simpático e diminuição da taxa de condução do impulso através dos átrios e do nódulo atrioventricular. Deste modo, o efeito benéfico principal da **Digoxina[®]** é a redução da frequência ventricular.

Mudanças indiretas na contratilidade cardíaca também resultam em mudanças na complacência venosa, induzidas pela atividade autonômica alterada e por estimulação venosa direta. O efeito recíproco entre as atividades direta e indireta, governa a resposta circulatória total, que não é idêntica para todos os pacientes. Na presença de certas arritmias supraventriculares, a redução da condução atrio-ventricular mediada neurogenicamente é maior.

O grau de ativação neuro-hormonal que ocorre em pacientes com falência cardíaca é associado à deterioração clínica e risco aumentado de morte. A digoxina reduz a ativação dos sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina, independentemente de sua ação inotrópica, e influencia favoravelmente a sobrevida. Ainda não foi esclarecido se este resultado é alcançado através de efeitos diretos inibitórios simpáticos ou pela ressensibilização do mecanismo barorreflexo.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção

Após a administração oral, **Digoxina®** é absorvida no estômago e na parte superior do intestino delgado. Quando a digoxina é administrada após as refeições a taxa de absorção é retardada, mas a quantidade total de digoxina absorvida geralmente não é alterada. Entretanto, quando a refeição é rica em fibras, a quantidade absorvida de digoxina pode ser menor.

Pela via oral, o início do efeito ocorre em 0,5 a 2 horas, alcançando o máximo em 2 a 6 horas. A biodisponibilidade da **Digoxina®** administrada por via oral, sob a forma de comprimido é de, aproximadamente, 63% e do elixir pediátrico 75%.

Distribuição

A distribuição inicial de **Digoxina®** do compartimento central para os compartimentos periféricos geralmente leva de 6 a 8 horas. A seguir, a diminuição na concentração plasmática de **Digoxina®** ocorre de forma mais gradual, a qual é dependente da eliminação da **Digoxina®** pelo corpo. O volume de distribuição é grande ($V_{d_{ss}} = 510$ L em voluntários sadios) indicando que a **Digoxina®** liga-se extensivamente aos tecidos corporais. As concentrações mais elevadas de **Digoxina®** são encontradas no coração, fígado e rim. No coração, a média é 30 vezes superior à da circulação sistêmica. Embora a concentração no músculo esquelético seja muito menor, esta não pode ser ignorada visto que o músculo esquelético representa 40 % do peso total do corpo. Aproximadamente 25% da **Digoxina®** plasmática encontra-se ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Os principais metabólitos da digoxina são diidrodigoxina e digoxigenina.

Eliminação

A principal via de eliminação é a excreção renal da droga não modificada.

A digoxina é um substrato para a glicoproteína-P. Por ser uma proteína de efluxo localizada na membrana apical dos enterócitos, a glicoproteína-P pode limitar a absorção da digoxina. A glicoproteína-P nos túbulos renais proximais parece ser um importante fator na eliminação renal de digoxina (veja *Interações Medicamentosas*).

O *clearance* total da **Digoxina®** tem se mostrado estar diretamente relacionado à função renal e, desta forma, a porcentagem de eliminação diária é uma função do *clearance* de creatinina, o qual, por sua vez, pode ser estimado pela creatinina sérica. Foram encontrados valores de 193 ± 25 mL/min e 152 ± 24 mL/min para os *clearance* total e renal da digoxina, respectivamente, em uma população controle saudável

Em um pequeno percentual de indivíduos, a **Digoxina®** administrada por via oral é convertida em produtos de redução cardio-inativos (produtos de redução da **Digoxina®** ou PRDs), através de colônias de bactérias do trato gastrointestinal. Nestes indivíduos, mais de 40% da dose pode ser excretada como PRDs na urina. O *clearance* renal encontrado para os dois metabólitos principais, diidrodigoxina e digoxigenina foi de 79 ± 13 mL/min e 100 ± 26 mL/min respectivamente. Na maioria dos casos, entretanto, a principal via de eliminação da digoxina é a excreção renal da droga inalterada.

A meia-vida de eliminação terminal da digoxina em pacientes com função renal normal é de 30 a 40 horas.

Considerando que há uma maior quantidade da droga ligada aos tecidos do que na circulação, a **Digoxina®** não é removida do corpo de modo eficaz durante circulação extra-corpórea. Além disto, apenas cerca de 3% da dose de **Digoxina®** é removida do corpo durante 5 horas de hemodiálise.

Neonatos e crianças acima de 10 anos de idade

O *clearance* renal da **Digoxina®** é menor em recém-nascidos, sendo necessário ajustes de dosagem. Isto é especialmente importante em bebês prematuros, visto que o *clearance* renal reflete a maturidade da função renal. O *clearance* da **Digoxina®** é de $65,6 \pm 30$ mL/min/1,73m², aos 3 meses, comparado com somente 32 ± 7 mL/min/1,73m², para recém-nascidos com uma semana de vida. No período logo após o nascimento, crianças geralmente necessitam de doses proporcionalmente maiores do que os adultos, com base no peso corporal e na área de superfície corporal.

Insuficiência renal

A meia-vida de eliminação terminal da **Digoxina**® é maior em pacientes portadores de disfunção renal e em pacientes anúricos, a meia-vida de eliminação terminal pode estar na ordem de 100 horas.

2. Resultados de eficácia

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe funcional I e II, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumentou de forma significativa em 4,1% no grupo tratado com **Digoxina** quando comparado a 1,3% no grupo placebo. ($p < 0,05$)

DEC, GW. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. Med Clin N Am, 87: 313-317, 2003.

3. Indicações

Insuficiência cardíaca

Digoxina® é indicada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, quando o problema dominante é a disfunção sistólica. Nesse caso, o benefício terapêutico é maior nos pacientes com dilatação ventricular.

Digoxina® é indicada especificamente onde a insuficiência cardíaca é acompanhada de fibrilação atrial.

Arritmia supraventricular

Digoxina® também é indicada no tratamento de certas arritmias supraventriculares, particularmente fibrilação ou flutter atrial crônicos.

4. Contra indicações

Digoxina® é contra-indicada nos seguintes casos:

- presença de bloqueio cardíaco completo intermitente ou bloqueio átrio-ventricular de segundo grau, especialmente se houver história de Síndrome de Stokes-Adams;
- arritmias causadas por intoxicação por glicosídeos cardíacos;
- arritmias supraventriculares associadas a uma via átrio-ventricular acessória, como na Síndrome de Wolff-Parkinson-White, a menos que as características eletrofisiológicas da via acessória tenham sido avaliadas. Se a via acessória for conhecida ou se houver suspeita de sua existência, e não houver histórico de arritmias supraventriculares anteriores, a **Digoxina**® será contra-indicada da mesma forma.
- taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular;
- cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, a menos que haja fibrilação atrial e insuficiência cardíaca concomitantes, mas, mesmo neste caso, **Digoxina**® deve ser utilizada com cautela;
- pacientes com conhecida hipersensibilidade à **Digoxina**® ou a outros glicosídeos digitálicos.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Mantenha o medicamento na embalagem original.

Os comprimidos devem ser armazenados em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, e protegidos da luz e umidade.

O elixir pediátrico deve ser armazenado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C, e não deve ser diluído.

6. Posologia

A dose de **Digoxina**® deve ser ajustada individualmente, de acordo com a idade, peso corporal e função renal. As doses sugeridas devem ser interpretadas somente como uma diretriz inicial.

Controle

A concentração sérica de **Digoxina®** deve ser expressa em nanogramas/mL (ng/mL) ou nanomoles/litro (nM/l). Para converter ng/mL para nM/l, multiplicar ng/mL por 1,28. As concentrações séricas de **Digoxina®** podem ser determinadas por radioimunoensaio. Deve-se colher amostras de sangue a cada 6 horas ou mais após a última dose de **Digoxina®**.

Não há diretrizes rígidas quanto à faixa de concentração sérica mais eficaz. Várias análises *post hoc* de pacientes com insuficiência cardíaca do estudo “Digitalis Investigation Group” sugerem que a concentração sérica ótima pode ser de 0,5 ng/mL (0,64 nanomol/l) a 1,0 ng/mL (1,28 nanomol/l).

A toxicidade da digoxina está mais comumente associada à concentrações séricas da droga acima de 2 ng/mL. Entretanto, a intoxicação pode ocorrer com concentrações séricas menores. Ao decidir se os sintomas de um determinado paciente são causados por **Digoxina®**, são fatores importantes a serem considerados o estado clínico, os níveis séricos de potássio e a função da tireóide (ver *Superdosagem*).

Outros glicosídeos, incluindo metabólitos da **Digoxina®**, podem interferir com as análises disponíveis e deve-se sempre ter cuidado com valores que não pareçam corresponder ao estado clínico do paciente.

Adultos e crianças com mais de 10 anos:

Dose de ataque rápida

Caso seja clinicamente apropriado, uma rápida digitalização pode ser obtida de várias maneiras, como a seguir:

750 a 1500 µg (0,75 a 1,5 mg) como dose única.

Onde houver menor urgência, ou maior risco de intoxicação. Ex. em idosos, dose oral de ataque deve ser administrada dividindo as doses em 6 horas separadamente, com aproximadamente metade da dose total sendo administrada na primeira dose.

A resposta clínica deve ser avaliada antes de administrar cada dose adicional (Veja em *Advertências*).

Dose de ataque lenta

Em alguns pacientes, por exemplo aqueles com insuficiência cardíaca moderada, a digitalização pode ser alcançada mais lentamente com doses de 250 a 750 µg (0,25 a 0,75 mg) diariamente por 1 semana, seguidas da dose de manutenção apropriada. Uma resposta clínica deve ser observada dentro de 1 semana.

Nota: a escolha entre uma dose de ataque rápida ou lenta depende do estado clínico do paciente e da urgência da condição.

Dose de Manutenção

Nota: a fórmula a seguir não deve ser usada para clearance de creatinina em crianças

A dose de manutenção deve ser baseada no percentual de reserva corporal máxima perdida a cada dia pela eliminação.

A seguinte fórmula tem tido um amplo uso clínico:

Dose de manutenção: reserva corporal máxima x $\frac{\% \text{ de perda diária}}{100}$

Onde: reserva corporal máxima = dose de ataque

Perda diária (%) = $14 + \text{clearance de creatinina } (C_{cr})/5$

C_{cr} é o clearance de creatinina corrigido para 70 kg de peso corporal ou 1,73m² de área de superfície corporal. Se apenas as concentrações de creatinina sérica (S_{cr}) estão disponíveis, o C_{cr} (corrigido para um peso corporal de 70 kg) pode ser estimado para o homem como:

$$C_{cr} = (140 - \text{idade})/[S_{cr} \text{ (em mg/100mL)}]$$

Nota: onde os valores de creatinina sérica são obtidos em µmol/L, estes podem ser convertidos para mg/100 mL (mg%) como se segue:

$$S_{cr} \text{ (mg/100mL)} = [S_{cr} \text{ (}\mu\text{mol/l)} \times 113,12]/10.000$$

$$= S_{cr} \text{ (}\mu\text{mol/l)} / 88,4$$

Onde 113,12 é o peso molecular da creatinina.

Para mulheres este resultado deve ser multiplicado por 0,85.

Na prática, isto significa que a maior parte dos pacientes com insuficiência cardíaca tomará doses de manutenção diárias entre 125 e 250 µg (0,125 – 0,25 mg) de digoxina; entretanto, naqueles que demonstrarem aumento da sensibilidade aos eventos adversos da digoxina, uma dose diária de 62,5 µg (0,0625 mg) ou menor pode ser suficiente. Por outro lado, alguns pacientes podem precisar de uma dose maior.

Neonatos e crianças menores de 10 anos.

Caso glicosídeos cardíacos tenham sido administrados em até 2 semanas antes do início da terapia com digoxina, pode ser antecipado que a dose de ataque ótima de digoxina será inferior à recomendada. Em recém-nascidos, particularmente em crianças prematuras, o *clearance* renal de digoxina é menor e reduções na dose devem ser consideradas, além daquelas recomendadas.

Por outro lado, no período imediato após o nascimento, o bebê geralmente requer doses proporcionalmente mais altas que as calculadas para adultos, com base na área de superfície de corporal, como indicado na tabela abaixo. Crianças maiores de 10 anos requerem doses de adultos proporcionais ao peso corporal.

Dose de ataque oral

Deve ser administrada de acordo com a seguinte tabela:

Neonatos prematuros < 1,5 kg	25 µg/kg em 24 horas
Neonatos prematuros 1,5 kg a 2,5 kg	30 µg/kg em 24 horas
Neonatos termos até 2 anos	45 µg/kg em 24 horas
2 a 5 anos	35 µg/kg em 24 horas
5 a 10 anos	25 µg/kg em 24 horas

A dose de ataque deve ser administrada em doses divididas, com aproximadamente metade da dose total administrada na primeira tomada e depois em frações da dose total em intervalos de 4 a 8 horas, avaliando-se a resposta clínica antes da administração de cada dose adicional.

Dose de Manutenção

A dose de manutenção deve ser administrada de acordo com a tabela abaixo:

Neonatos prematuros	Dose diária = 20% da dose de ataque de 24 horas
Neonatos termos e crianças até 10 anos	Dose diária = 25% da dose de ataque de 24 horas

Estes esquemas de dosagem são indicados por diretrizes e devem sofrer criteriosa avaliação clínica e a monitoração dos níveis séricos de digoxina deve utilizadas como base para ajustes na dosagem neste grupo de pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Em idosos, a tendência para ocorrência de distúrbios de função renal e para um maior número de indivíduos com pouca massa corporal influencia a farmacocinética da digoxina, de tal forma que níveis altos de digoxina no plasma podem causar intoxicação rapidamente, o que pode ser evitado com a redução das doses usualmente administradas em adultos. Os níveis de digoxina séricos devem ser checados regularmente para evitar hipocalcemia.

7. Advertências

A intoxicação pela **Digoxina**® pode precipitar arritmias, sendo que algumas delas podem ser parecidas com as arritmias para as quais a droga é indicada. Por exemplo, a taquicardia atrial com bloqueio átrio-ventricular variável requer cuidado especial, porque, clinicamente, o ritmo parece-se com fibrilação atrial.

Muitos efeitos benéficos da **Digoxina**® em arritmias resultam do grau de bloqueio na condução átrio-ventricular. Entretanto, se o bloqueio átrio-ventricular incompleto já existia, o efeito de rápida progressão no bloqueio deve ser previsto. No bloqueio cardíaco completo, o ritmo de escape idioventricular deve ser suprimido.

Em alguns casos de distúrbio sinoatrial (por exemplo, “Síndrome do nódulo sinusal doente”), **Digoxina**® pode causar ou exacerbar bradicardia sinusal ou causar bloqueio sinoatrial.

A administração de **Digoxina**® no período imediatamente após infarto do miocárdio não é contra-indicada. Contudo, o uso de drogas inotrópicas em alguns pacientes nestas condições pode resultar em um aumento indesejável na demanda de oxigênio pelo miocárdio e isquemia. Além disso, alguns estudos retrospectivos de acompanhamento pós-evento sugerem que a **Digoxina**® está associada ao aumento do risco de morte. A possibilidade do aparecimento de arritmias em pacientes

hipocalêmicos após infarto do miocárdio e que estão mais sujeitos à instabilidade hemodinâmica deve ser considerada. Limitações inerentes a essas situações precisam ser levadas em conta no caso de cardioversão com corrente direta.

O tratamento com **Digoxina®** deve ser evitado em pacientes com insuficiência cardíaca associada à amiloidose cardíaca. Entretanto se tratamentos alternativos não forem apropriados, a **Digoxina®** pode ser usada para controlar a frequência ventricular em pacientes com amiloidose cardíaca e fibrilação atrial.

Digoxina® pode raramente precipitar vasoconstrição e, deste modo, deve ser evitada em pacientes com miocardite.

Pacientes com doença cardíaca por *Beri-Beri* podem não responder adequadamente à **Digoxina®** se a deficiência de tiamina subjacente não for concomitantemente tratada.

Digoxina® não deverá ser usada na pericardite crônica, a menos que o seja para o controle da frequência ventricular na fibrilação atrial, ou para melhorar a disfunção sistólica.

A **Digoxina®** melhora a tolerância aos exercícios em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e ritmo sinusal normal. Isto pode ou não estar associado a uma melhora do perfil hemodinâmico. Entretanto, o benefício da **Digoxina®** em pacientes com arritmias supraventriculares é mais evidente em repouso, menos com exercício.

Em pacientes que estejam recebendo diuréticos e inibidores da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), ou somente diuréticos, foi demonstrado que a suspensão da **Digoxina®** leva à piora do estado clínico.

O uso de doses terapêuticas de **Digoxina®** pode prolongar o intervalo PR e causar depressão do segmento ST no eletrocardiograma.

A **Digoxina®** pode produzir mudanças ST-T falso-positivas no eletrocardiograma durante teste de esforço. Estes efeitos eletrofisiológicos refletem um efeito esperado da droga, não sendo indicativos de toxicidade.

Nos casos em que tenham sido administrados glicosídeos cardíacos nas 2 semanas precedentes, as doses iniciais de digoxina devem ser reconsideradas (aconselha-se uma redução da dose).

As recomendações de doses devem ser igualmente reconsideradas em pacientes idosos ou naqueles que apresentam outras razões para um *clearance* renal reduzido para **Digoxina®**, como por exemplo, na doença renal ou comprometimento da função renal secundário à doença cardiovascular. Nesses casos, uma redução tanto nas doses iniciais como nas de manutenção devem ser consideradas.

Pacientes que recebem **Digoxina®** devem ter eletrólitos plasmáticos e função renal (concentração de creatinina plasmática) periodicamente avaliados; a frequência destas avaliações dependerá do contexto clínico.

A determinação da concentração sérica da **Digoxina®** pode ser de grande ajuda na decisão de continuar o tratamento com **Digoxina®**, mas outros glicosídeos e substâncias endógenas similares à digoxina podem apresentar reação cruzada nos testes (resultados falso-positivos). Nesse caso, pode ser mais apropriado interromper a digoxina e observar..

Os pacientes com doença respiratória grave podem apresentar um aumento na sensibilidade do miocárdio aos glicosídeos digitálicos.

A hipocalemia sensibiliza o miocárdio para as ações dos glicosídeos cardíacos.

Hipóxia, hipomagnesemia e hipercalcemia acentuada aumentam a sensibilidade do miocárdio a glicosídeos cardíacos.

A administração de **Digoxina®** a pacientes com doença da tireóide requer cuidado. As doses iniciais e de manutenção de **Digoxina®** devem ser reduzidas quando houver hipotireoidismo. No hipertireoidismo há certa resistência à **Digoxina®** e pode ser necessário um aumento da dose. No caso de tireotoxicose, deve-se reduzir a dose da digoxina quando a disfunção tireoidiana estiver sob controle

Os pacientes com síndrome de má absorção ou anastomoses gastrintestinais podem necessitar de ajuste das doses de **Digoxina®**.

Cardioversão com corrente direta

O risco de provocar arritmias perigosas com a cardioversão com corrente direta está bastante aumentado na presença de intoxicação digitálica e o risco aumenta proporcionalmente com a carga utilizada na cardioversão.

Na cardioversão com corrente direta eletiva de um paciente que esteja tomando **Digoxina®**, a droga deve ser suspensa 24 horas antes que a cardioversão seja realizada. Em casos de emergência, como nas paradas cardíacas, ao tentar a cardioversão deve-se aplicar a carga mínima eficaz.

A cardioversão com corrente direta é inadequada para tratamento de arritmias supostamente ocasionadas por glicosídeos cardíacos.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Como distúrbios visuais e do sistema nervoso central foram descritos em pacientes recebendo digoxina, pacientes devem ter cuidado ao dirigir, operar máquinas ou participar de atividades perigosas.

Gravidez e lactação

Fertilidade: não há dados disponíveis sobre a possibilidade da **Digoxina®** apresentar efeitos teratogênicos e efeitos sobre a fertilidade humana.

Gravidez: o uso de **Digoxina®** na gravidez não é contra-indicado, embora a dose adequada possa ser menos previsível nas gestantes do que em mulheres não grávidas, sendo que algumas necessitam de uma dose mais alta de **Digoxina®** nesta condição. Como ocorre com todas as drogas, o uso deve ser considerado apenas quando os benefícios clínicos esperados com o tratamento para a mãe superarem qualquer possível risco ao feto em desenvolvimento.

Apesar da exposição pré-natal a preparações digitais, nenhum efeito adverso significante foi observado no feto ou neonato quando a concentração de **Digoxina®** plasmática materna foi mantida dentro da faixa normal. Apesar de existirem especulações sobre o efeito direto da **Digoxina®** no miométrio poder resultar em parto prematuro e recém-nascidos de baixo peso, um papel importante da doença cardíaca pré-existente não pode ser excluído para este tipo de evento. A **Digoxina®** administrada à mãe tem sido usada para tratar taquicardia e insuficiência cardíaca congestiva fetais.

Reações adversas fetais foram relatadas em mães com intoxicação digitalica.

Lactação: apesar da **Digoxina®** ser excretada no leite materno, as quantidades são mínimas, e a amamentação não é contra-indicada.

Categoria C de risco na gravidez

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.
Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

Em idosos, a tendência para ocorrência de distúrbios de função renal e para um maior número de indivíduos com pouca massa corporal influencia a farmacocinética da digoxina, de tal forma que níveis altos de digoxina no plasma podem causar intoxicação rapidamente, o que pode ser evitado com a redução das doses usualmente administradas em adultos. Os níveis de digoxina séricos devem ser checados regularmente para evitar hipocalcemia.

9. Interações medicamentosas

Interações medicamentosas com **Digoxina®** podem surgir a partir de efeitos sobre a excreção renal, ligação aos tecidos, ligação às proteínas plasmáticas, distribuição no organismo, capacidade de absorção intestinal e sensibilidade à droga. A melhor precaução é considerar a possibilidade de interação sempre que algum tratamento concomitante for sugerido. Havendo qualquer dúvida, recomenda-se a verificação da concentração plasmática de **Digoxina®**.

A **Digoxina®**, em associação com drogas bloqueadoras de receptores beta-adrenérgicos pode aumentar o tempo de condução atrio-ventricular.

Agentes que causam hipocalcemia ou deficiência de potássio intracelular podem ocasionar um aumento de sensibilidade a **Digoxina®**. Tais agentes incluem diuréticos, sais de lítio, corticosteróides e carbenoxolona.

Pacientes que fazem uso da **Digoxina®** são mais suscetíveis aos efeitos do suxametônio – (piora da hipercalemia).

O cálcio, particularmente se administrado rapidamente por via intravenosa, pode produzir sérias arritmias em pacientes digitalizados.

Os níveis séricos da **Digoxina®** podem ser AUMENTADOS pela administração concomitante das seguintes drogas: amiodarona, flecainida, prazosin, propafenona, quinidina, espironolactona, antibióticos macrolídeos (p.ex.: eritromicina e claritromicina), tetraciclina, (e possivelmente outros antibióticos), gentamicina, itraconazol, quinina, trimetoprima, alprazolam, indometacina, propantelina, nefazodona, atorvastatina, ciclosporina, **epoprostenol (transitório) e carvedilol**.

Os níveis séricos da **Digoxina®** podem ser REDUZIDOS pela administração concomitante das seguintes drogas: antiácidos, alguns laxantes formadores de massa, caopectina, colestiramina, acarbose, sulfasalazina, neomicina, rifampicina, alguns citostáticos, fenitoína, metoclopramida, penicilamina, adrenalina, salbutamol e *Hypericum perforatum* (erva de São João).

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar o nível sérico da **Digoxina®** ou não apresentarem qualquer efeito sobre o mesmo. O verapamil, felodipina e tiapamil aumentam o nível sérico da **Digoxina®**. A nifedipina e o diltiazem podem aumentar o nível sérico da **Digoxina®** ou não apresentarem qualquer efeito sobre o mesmo. A isradipina não causa qualquer alteração no nível sérico da **Digoxina®**. Inibidores da enzima conversora de angiotensina também podem aumentar ou não modificar os níveis de **Digoxina®** plasmática.

A milrinona não altera os níveis séricos da **Digoxina®** no estado de equilíbrio.

A digoxina é um substrato da glicoproteína-P. Sendo assim, inibidores da glicoproteína-P podem aumentar as concentrações plasmáticas de digoxina através do aumento da absorção e/ou redução do *clearance* renal (veja *Farmacocinética*).

10. Reações adversas a medicamentos

Em geral, as reações adversas da **Digoxina®** são dose-dependentes, e ocorrem em doses maiores que as necessárias para alcançar o efeito terapêutico. Portanto, reações adversas são menos comuns se a dose da **Digoxina®** usada estiver dentro da faixa ou concentração plasmática terapêutica recomendada, e quando há atenção adequada as outras condições clínicas e medicações concomitantes.

As reações adversas são listadas abaixo por classe do sistema orgânico e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$) incluindo relatos isolados. Eventos muito comuns, comuns e incomuns são geralmente determinados a partir de estudos clínicos. A incidência no grupo placebo é levada em conta. Reações adversas identificadas através da farmacovigilância pós-comercialização, são consideradas como raras ou muito raras (incluindo relatos isolados).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Muito raro: trombocitopenia.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo

Muito raro: anorexia.

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: depressão.

Muito raros: psicose, apatia, confusão.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: transtornos do SNC, vertigem.

Muito raro: dor de cabeça.

Distúrbios oculares

Comum: distúrbios visuais (visão turva ou amarelada).

Distúrbios cardíacos

Comuns: arritmia, transtornos de condução, bigeminismo, trigeminismo, prolongamento do intervalo PR, bradicardia sinusal.

Muito raros: taquiarritmia supraventricular, taquicardia atrial (com ou sem bloqueio), taquicardia juncional (nodal), arritmia ventricular, contração ventricular prematura, depressão do segmento ST.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, vômito, diarreia.

Muito raros: isquemia intestinal, necrose intestinal.

Distúrbios da pele

Comuns: *rash* cutâneo urticariforme ou escarlatiniforme pode ser acompanhado de eosinofilia pronunciada.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas

Muito raro: ginecomastia pode ocorrer em tratamentos de longa duração.

Distúrbios gerais

Muito raros: fadiga, fraqueza, mal-estar.

11. Superdose

Os sinais e sintomas de superdosagem são geralmente similares àqueles descritos no item 10. *Reações Adversas*, podendo ser mais frequentes e mais graves.

Sinais e sintomas relacionados à intoxicação pela digoxina se tornam mais frequentes com níveis acima de 2,0 ng/mL (2,56 nmol/l). Entretanto, para decidir sobre quais sintomas estão relacionados à digoxina, fatores importantes a serem considerados são o estado clínico, os níveis de eletrólitos séricos e a função da tireóide (ver *Posologia*).

Adultos

Em adultos sem cardiopatia, a observação clínica sugere que uma dose de 10-15 mg de **Digoxina®** resulta na morte da metade dos pacientes. Em um adulto não cardiopata a ingestão de mais 25 mg de **Digoxina®** resultará em morte ou toxicidade progressiva, sensível somente ao tratamento com anticorpos (fração Fab) específicos para **Digoxina®** (DIGIBIND®).

Manifestações Cardíacas

Manifestações cardíacas são os sinais mais frequentes e graves de intoxicações aguda e crônica. O pico de efeitos cardiológicos geralmente ocorre 3 a 6 horas após a superdosagem e pode persistir pelas próximas 24h ou mais. A intoxicação pela digoxina pode resultar em qualquer tipo de arritmia. Diversos transtornos no ritmo cardíaco em um mesmo paciente são comuns (ex.: taquicardia atrial paroxística com bloqueio atrioventricular variável, aceleração do ritmo juncional, fibrilação atrial lenta (com variação muito discreta da frequência ventricular) e taquicardia ventricular bidirecional.

Contrações ventriculares prematuras são a arritmia mais frequente e precoce. Bigeminismo e trigeminismo também ocorrem frequentemente.

Bradycardia sinusal e outras bradicardias são muito comuns.

Bloqueio cardíaco de primeiro, segundo e terceiro grau e dissociação AV são também comuns.

Toxicidade precoce pode se manifestar apenas por prolongamento do intervalo PR.

Taquicardia ventricular também pode ser uma manifestação de toxicidade.

Fibrilação ventricular ou assistolia levando à parada cardíaca por intoxicação pela digoxina são geralmente fatais.

Uma superdosagem aguda pode resultar em hipercalemia moderada a pronunciada devido à inibição da bomba de sódio-potássio. Hipocalemia pode contribuir para a toxicidade.

Manifestações Não-cardíacas

Sintomas gastrintestinais são muito comuns na intoxicação aguda ou crônica. Os sintomas precedem as manifestações cardíacas em aproximadamente metade dos pacientes na maioria dos relatos da literatura. Anorexia, náusea e vômitos têm sido relatados com uma incidência de até 80%. Esses sintomas geralmente se apresentam logo no início de uma superdosagem.

Manifestações neurológicas e visuais ocorrem na intoxicação aguda ou crônica. Vertigem e vários transtornos do sistema nervoso central, fadiga e mal-estar são muito comuns. O distúrbio visual mais frequente é uma aberração no “colorido” da visão (predominância de verde-amarelo). Esses sintomas neurológicos e visuais persistem mesmo após a resolução de outros sinais de toxicidade.

Crianças

Em crianças de 1 a 3 anos de idade sem cardiopatia, a observação clínica sugere que uma dose de 6-10 mg de **Digoxina®** resulta em morte da metade dos pacientes. Em uma criança de 1 a 3 anos sem doenças cardíacas, a ingestão de mais de 10

mg de **Digoxina**® será invariavelmente fatal, caso não seja administrado tratamento com anticorpos (fração Fab) específicos para **Digoxina**® (DIGIBIND®).

A maioria das manifestações de intoxicação em crianças ocorre durante ou logo após a administração da dose de ataque com **Digoxina**®.

Manifestações cardíacas

As mesmas arritmias ou combinação de arritmias que ocorrem em adultos podem ocorrer em crianças. Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular e fibrilação atrial rápida são vistas menos freqüentemente na população pediátrica.

Pacientes pediátricos são mais predispostos a apresentar transtornos da condução AV ou uma bradicardia sinusal.

A ectopia ventricular é menos comum, entretanto na superdosagem, foram relatadas ectopia ventricular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.

Em neonatos, bradicardia sinusal ou bloqueio sinusal e/ou prolongamento do intervalo PR freqüentemente são sinais de intoxicação. A bradicardia sinusal é comum em bebês e crianças. Em crianças maiores, o bloqueio AV é o transtorno de condução mais comum.

Qualquer arritmia ou alteração da condução cardíaca que se desenvolva em uma criança medicada com **Digoxina**®, deve ser considerada como causada pela **Digoxina**®, até que se prove o contrário.

Manifestações Não-cardíacas

Como observado em adultos, manifestações não cardiológicas freqüentes são gastrintestinais, do SNC e visuais. Entretanto, náusea e vômitos não são freqüentes em bebês e crianças menores.

Além de efeitos indesejáveis observados em dosagens recomendadas, perda de peso em pacientes mais idosos e transtornos do crescimento em crianças, dor abdominal em virtude de isquemia arterial mesentérica, sonolência e distúrbios de comportamento, incluindo manifestações psicóticas, foram relatados na superdosagem.

Tratamento

Após ingestão recente, como envenenamento acidental ou deliberado, a sobrecarga disponível para absorção pode ser reduzida por lavagem gástrica.

Pacientes com ingestão de grandes quantidades de digitálicos devem receber altas doses de carvão ativado, a fim de prevenir a absorção e a ligação da **Digoxina**® ao intestino durante a recirculação enteroentérica.

Caso ocorra hipocalemia, esta deve ser corrigida com suplementos de potássio, seja por via oral ou intravenosa, dependendo da urgência da situação. Em seguida à ingestão de grandes quantidades de **Digoxina**®, pode ocorrer hipercalemia devido à liberação de potássio a partir do músculo esquelético. O nível sérico de potássio deve ser medido antes da administração de potássio na superdosagem por **Digoxina**®.

Bradiarritmia pode responder à atropina, mas pode ser necessário marcapasso cardíaco temporário. Arritmias ventriculares podem responder à lidocaína e fenitoína.

Diálise não é particularmente eficaz na remoção de digoxina corporal em intoxicação que ameaça a vida.

DIGIBIND® é um tratamento específico para intoxicação com digoxina e é muito efetivo. A administração intravenosa de anticorpos (fração Fab) específicos para **Digoxina**®, resulta em reversão rápida das complicações associadas ao envenenamento grave por digoxina, digitoxina e glicosídeos relacionados. Para maiores detalhes, consultar a literatura sobre o DIGIBIND®.

12. Armazenagem

Mantenha o medicamento na embalagem original.

Os comprimidos devem ser armazenados em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, e protegidos da luz e umidade.

O elixir pediátrico deve ser armazenado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

IV) Dizeres legais

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800 701 22 33 Discagem Direta Gratuita

MS: 1.0107.0200.

Farm. Resp.: Milton de Oliveira CRF-RJ: 5522

BL_digox_com_elix_GDS017_IP105_v2.doc

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.