

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Importância da detecção dos níveis de Digitálicos  
em casos de morte súbita em cadáveres de idade  
igual ou superior a 55 anos**

Vitor Bruno Fernandes Cunha

Dissertação de Mestrado em Medicina Legal

2011

**Vitor Bruno Fernandes Cunha**

**Importância da detecção dos níveis de Digitálicos em casos de morte súbita em cadáveres de idade igual ou superior a 55 anos**

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina Legal, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Orientador – Professor Doutor João Tiago Guimarães

Categoria – Professor Associado.

Afiliação – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Co-orientadora - Professora Doutora Maria José Carneiro de Sousa Pinto da Costa

Categoria – Professora Associada convidada do ICBAS

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Pensamento

“Se te invejam estas bem,  
Para que a vida te perjure.  
Mal de ti quando ninguém  
Te inveje ou te censure”

*António Aleixo*

## Agradecimentos

Para a existência do ser vivo é necessário reunir uma série de condições para se formar a vida, logo, nenhum projecto nasce sozinho.

Não sei se a vida é curta ou longa para nós, mas sei que nada do que vivemos tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas. Muitas vezes basta ser: bom ouvinte, braço que envolve, palavra que conforta, alegria que contagia, lágrima que corre, olhar que acaricia, desejo que sacia, amor que promove. E isso não é coisa de outro mundo, é o que dá sentido à vida. É o que faz com que ela não seja nem curta, nem longa demais, mas que seja intensa, verdadeira, pura enquanto durar. Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que lhe ensina.

Aproveito esta oportunidade para agradecer àqueles que contribuíram de diversas formas, para a realização deste projecto.

Desta forma agradeço:

Todos os profissionais da Delegação do Norte do Instituto Nacional de Medicina Legal, em especial ao, Prof. Doutor Agostinho Santos; à Prof. Doutora Maria José Pinto da Costa, e ao Dr. Mário Alberto, e todos envolvidos que tornaram este projecto exequível.

Ao Prof. Doutor João Tiago Guimarães do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de S. João E.P.E.; e de toda a sua equipa.

À Dr.<sup>a</sup>. Marília Nunes do Serviço de Patologia Clínica do Cento Hospitalar Tâmega e Sousa E.P.E.

Ao Mestre Virgínia Carvalhais, professora associada do Instituto Politécnico de Saúde do Norte, da Escola Superior de Saúde do Vale do Ave Grupo CESP.U.

Aos meus colegas de trabalho do Serviço de Imunohemoterapia do Hospital S. João E. P.E., que de uma forma ou de outra me apoiaram.

Por último, mas não menos importantes, queria agradecer todo apoio aos meus familiares, em especial a minha esposa Dr.<sup>a</sup>. Ângela Silva.

## Resumo

Os Digitálicos ou Cardioglicosídeos constituem um grupo de fármacos utilizados no tratamento de doenças do coração (patologias cardíacas), nomeadamente arritmias e insuficiências cardíacas. São usados para aumentar a contracção ventricular e para corrigir as arritmias por flutter, fibrilação auricular, arritmias supra ventriculares.

Na insuficiência cardíaca congestiva os estudos sugerem que a digoxina não reduz a mortalidade, mas sim a morbidade, diminuindo o número de hospitalizações por descompensação, no entanto, é utilizada em ambas as situações.

Não existem estudos que suportem a sua utilização na insuficiência cardíaca congestiva por disfunção diastólica, nem como “formação de eleição” noutras taquiarritmias supraventriculares.

A comorbilidade, a polimedicação e a idade do doente, são factores que interferem na digoxinémia. A insuficiência renal, o hipotiroidismo e a própria insuficiência cardíaca aumentam a concentração sérica de digoxina enquanto o hipertiroidismo a diminui.

A revisão da literatura revela que a digoxina é utilizada em grande parte das vezes em doentes sem indicação, a sua monitorização é inadequada e alguns doentes apresentam digoxinémias subterapêuticas ou tóxicas.

Dados estes factos, o presente estudo pretende determinar e verificar os níveis de toxicidade de digoxina e avaliar a sua relação com a morte súbita em cadáveres de idade igual ou superior a 55 anos, que dão entrada na Delegação do Norte do Instituto Nacional de Medicina Legal (INML).

Palavras chave:

Digitálicos, Digoxina, Insuficiência cardíaca, Insuficiência renal

## Abstract

The Digitalis or Cardioglicosídeos constitute a group of drugs used to treat heart disease particularly arrhythmias and heart failure. They are used to increase the contraction ventricular arrhythmias and to correct for flutter, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias above.

The congestive heart failure studies suggest that digoxin does not reduce mortality but morbidity, reducing the number of hospitalizations for decompensation, however, it's used in both situations.

There are no studies that support its use in congestive heart failure for diastolic dysfunction, or as "training of election" in other supraventricular tachyarrhythmias.

The comorbidity, concomitant medication ingestion and patient age are factors that interfere with digoxinemia. Renal failure, hypothyroidism and heart failure itself increase serum digoxin while hyperthyroidism was decreasing.

The literature review indicates that digoxin is used in patients without indication, their monitoring is inadequate and some patients have digoxinemia subtherapeutic or toxic.

Given these facts, this study aims to determine and verify the levels of digoxin toxicity and to evaluate its relationship with sudden death in cadavers aged 55 years, which give entry into the North's delegation to the National Institute of Forensic Medicine (INML).

Keywords: digitalis, digoxin, cardiac insufficiency, renal insufficiency

## INDÍCE

INTRODUÇÃO .....	13
CAPÍTULO I .....	16
ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	16
1.1 ESTRUTURA DO CORAÇÃO.....	17
1.2 Câmaras.....	18
1.3 Válvulas.....	19
1.4 Artérias Coronárias .....	20
2 SISTEMA DE CONDUÇÃO .....	21
2.1 Propriedade do Músculo Cardíaco.....	21
2.1.1 Automatismo.....	21
2.1.2 Excitabilidade .....	21
2.1.3 Condutibilidade.....	21
2.1.4 Contractilidade.....	21
3 ANATOMIA DO SISTEMA DE CONDUÇÃO .....	22
3.1 Sequência da activação cardíaca .....	23
3.2 Potencial de acção.....	24
3.3 Potencial da membrana em repouso .....	24
3.3.1 Despolarização.....	24
3.3.2 Repolarização.....	25
3.4 Fases do potencial de acção.....	25
3.5 Refractoriedade.....	26
4 CICLO CARDÍACO.....	27
4.1 Volume sistólico .....	27
4.2 Débito cardíaco .....	27
5 CONTROLO DO DÉBITO CARDÍACO.....	28
5.1 Controlo do volume sistólico: .....	28
5.2 Controlo da frequência cardíaca .....	29
6 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	30
6.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC).....	31

6.1.1	Insuficiência Cardíaca direita.....	31
6.1.2	Insuficiência Cardíaca esquerda .....	32
7	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ICC .....	34
7.1	Glicosídeos Cardíacos - Digoxina .....	34
7.1.1	Os glicosídeos cardíacos inibem a ATPase Sódio (Na+) e Potássio (K+) membrana ligada .....	35
7.1.2	Os Glicosídeos cardíacos alteram a actividade eléctrica.....	37
7.2	Cardiocinética .....	37
7.3	Cardiotoxicidade .....	38
	CAPÍTULO II .....	39
1	OBJECTIVOS GERAIS .....	40
	CAPÍTULO III .....	41
1	TIPO DE ESTUDO .....	42
2	SELECÇÃO DAS AMOSTRAS.....	42
2.1	Colheita das amostras.....	42
2.2	Preparação e conservação da amostra.....	43
3	ESTUDO ANALÍTICO.....	43
3.1	Identificação e Doseamento.....	43
3.2	Princípio dos métodos.....	44
3.3	Tratamento estatístico.....	45
	CAPÍTULO IV .....	46
1	RESULTADOS .....	47
1.1	Características clínicas .....	47
1.2	Parâmetros laboratoriais .....	48
1.3	Análise correlacional .....	49
	CAPITULO V .....	53
	DISCUSSÃO .....	54
	CAPITULO VI.....	58
	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	60

## INDÍCE DE FIGURAS

Figura 1: Músculo Cardíaco .....	17
Figura 2: Válvulas Cardíacas .....	19
Figura 3: Anatomia do Coração .....	20
Figura 4: Insuficiência Cardíaca direita .....	31
Figura 5: Insuficiência Cardíaca esquerda .....	32
Figura 6: Planta <i>Digitalis purpurea</i> e <i>Digitalis lanata</i> .....	34
Figura 7: Estrutura Química da digoxina .....	35
Figura 8: Actuação da Digoxina na inibição da ATPase Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> membrana ligada.....	36

## INDÍCE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) .....	33
Esquema 2: Ficha de Colheita .....	42

## INDICE DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição de acordo com o intervalo de tempo entre a morte e a colheita .....	47
Tabela 2: Distribuição segundo o local onde foram colhidas as amostras.....	47
Tabela 3: Distribuição de acordo com o grau de hemólise .....	48
Tabela 4: Distribuição segundo a concentração de potássio nas amostras .....	48
Tabela 5: Distribuição de acordo com a concentração de digoxina nas amostras.....	48
Tabela 6: Relação da digoxina com a idade .....	49
Tabela 7: Relação da digoxina com o local da colheita.....	49
Tabela 8: Relação da digoxina com a hora de colheita após a morte .....	49
Tabela 9: Relação da digoxina com a determinação de Hemoglobina Livre .....	50
Tabela 10: Relação da digoxina com a concentração de Potássio.....	50
Tabela 11: Relação da Hemoglobina livre com a hora da colheita após a morte .....	50
Tabela 12: Relação da Hemoglobina livre com o local da colheita.....	51
Tabela 13: Relação da Hemoglobina livre com a idade .....	51
Tabela 14: Relação da Hemoglobina livre com o Potássio .....	51
Tabela 15: Distribuição segundo o local da colheita e o valor de hemoglobina livre .....	51

## INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Curva da função de Frank - Starling .....	36
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATP - adenosina trifosfato

AVC - acidente vascular cerebral

DC - doença coronária

DCV - doenças cardiovasculares

EAM - enfarte agudo do miocárdio

ECA - enzima conversora da angiotensina

ECG - electrocardiograma

EPICA - Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem

ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICSH - International Council for Standardization in Haematology

INML - Instituto Nacional de Medicina Legal

SNA - sistema nervoso autónomo

SNC - sistema nervoso central

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), principalmente o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) são das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, prevendo-se que a sua prevalência continue a aumentar nas próximas décadas (Murray 1997). Em Portugal, o panorama é semelhante e as DCV para além de um importante problema de saúde pública são também a principal causa de mortalidade, fundamentalmente por AVC e doença coronária (DC) (Direcção-Geral da Saúde, 2007), obrigando a uma especial atenção no que diz respeito à sua efectiva prevenção, detecção e tratamento.

A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) é uma patologia grave, caracterizada por um débito cardíaco inadequado, que não disponibiliza o oxigénio necessário para o desempenho de todas as funções vitais, podendo considerar esta patologia, como uma das causas mais comuns de morte. Actualmente é um importante problema de saúde pública, a sua prevalência e incidência é elevada em todo o mundo, principalmente em indivíduos com idade superior a 60 anos, porque apresentam várias patologias associadas. (Direcção-Geral da Saúde, 2007) O envelhecimento da população e a alteração do estilo de vida das populações são factores que têm contribuído para este cenário.

Foi efectuado um projecto pelo centro Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem (EPICA), em 2004, destinado a avaliar a prevalência da ICC em Portugal. Os resultados obtidos revelaram que a prevalência global era de 4,36% em adultos com mais de 25 anos, a metade destes eram prescritos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), e diuréticos, e a 17% era prescrita digoxina (Ceia *et al.*, 2004).

Os Digitálicos ou Cardioglicosídeos constituem um grupo de fármacos utilizados no tratamento de doenças do coração, nomeadamente arritmias e insuficiências cardíacas. Existem naturalmente nas plantas do género *Digitalis Purpúrea*, uma planta venenosa também conhecida por Dedaleira, selvagem na Europa inclusive e nomeadamente em Portugal. São usados para aumentar a taxa da contracção ventricular e corrigir as arritmias por flutter, fibrilação auricular e arritmias supra ventriculares, e estão contra indicados no Síndrome de Wolff-Parkinson-White, e Síndrome de Stokes-Adams. Os fármacos mais conhecidos do grupo são a Digoxina, Ouabaina, Digitoxina e Metildigoxina, sendo o mais utilizado a Digoxina devido à sua existência nos tecidos da planta Dedaleira (Gilman, 2006).

A Digoxina é um agente inotrópico com propriedades parassimpáticas miméticas. Está indicada na terapêutica da insuficiência cardíaca congestiva sintomática com ritmo sinusal, com disfunção sistólica, associada a diurético e a inibidores da enzima de conversão da angiotensina, e na fibrilação auricular com resposta ventricular rápida, acompanhada ou não de ICC. (Haas GJ & Young, 1999)

Na fibrilação auricular a digoxina controla a resposta ventricular em repouso, mas é menos eficaz durante o exercício, sendo, por isso, a monoterapia mais apropriada em doentes sedentários ou com necessidade de suporte inotrópico. (Rakel RE, 1999)

Na ICC os estudos sugerem que a digoxina não reduz a mortalidade, mas sim a morbidade, diminuindo o número de hospitalizações por descompensação e no total (Haas GJ, 1999; Ali Ahmed, 2009).

A digoxina tem uma janela terapêutica estreita e, conseqüentemente, é necessário assegurar níveis terapêuticos de 0.8-2.0ng/ml; (1.0-2.6nmol/l), sendo que, o intervalo terapêutico ideal deveria ser entre 0,5 e 0,9ng/ml para evitar valores séricos tóxicos, apesar de poderem surgir sintomas de toxicidade com níveis séricos no intervalo terapêutico (Carey, 1998; Herranz, 2007; Juillière, 2010).

Nos doentes existe uma variabilidade assinalável de respostas à mesma dose de droga, resultando frequentemente em níveis imprevisíveis de droga no soro. (Yves Juillière, 2010)

A sintomatologia de Intoxicação é frequentemente imperceptível das condições iniciais e para as quais a droga foi prescrita. Pode não ser imediatamente aparente se o paciente está sob o efeito de dosagens por defeito ou excesso. A monitorização dos níveis de digoxina no soro combinado com outros dados clínicos constituem valiosas informações para o clínico no sentido de regular a dosagem do doente e conseguir um óptimo resultado terapêutico e, em simultâneo, evitar subterapêuticas inúteis ou níveis de dosagem tóxicos prejudiciais. (McNeely, 1975; Wang *et al.*, 2010).

A comorbidade, a polimedicação e a idade do doente, são factores que interferem na digoxinémia. A insuficiência renal, o hipotireoidismo e a própria insuficiência cardíaca aumentam a concentração sérica de digoxina enquanto o hipertireoidismo a diminui. Isto, leva a suspeitar que o risco de intoxicação em mulheres idosas é mais elevado. (Pita-Fernández *et al* 2010).

Fármacos de utilização comum, como antagonistas dos canais de cálcio, a espironolactona, a amiodarona, as tetraciclina e a eritromicina elevam a digoxina. Outros, como os anti-ácidos, a fenitoína e o fenobarbital, diminuem-na. Os diuréticos e laxantes potenciam a toxicidade dos glicosídeos através da hipomagnesémia e hipocalémia; os  $\beta$ -bloqueadores acentuam o efeito de braquicardia (Wang *et al* 2010).

No doente idoso surgem problemas específicos quando é usada a digoxina como tratamento (Wei, 1992; Haas & Young, 1999). Em cerca de 40% destes doentes é comum a insuficiência cardíaca congestiva por disfunção diastólica e função sistólica normal, estando a ecografia com doppler aconselhada na avaliação da doença cardíaca. (Aronow, 1994)

Na insuficiência cardíaca congestiva por disfunção diastólica a digoxina aumenta a contractilidade do miocárdio, eleva as pressões de enchimento ventricular e diminui o relaxamento, agravando a situação clínica. (Aronow 1997)

O natural processo de envelhecimento altera a farmacocinética da digoxina, visto que a diminuição da massa corporal, nomeadamente da massa muscular e a diminuição da taxa de filtração glomerular aumentam a concentração sérica da digoxina. Assim, a intoxicação digitálica é mais prevalente nesta faixa etária, com a agravante que o seu diagnóstico é dificultado por manifestações atípicas, como alterações neuropsiquiátricas (humor lábil ou depressivo, confusão, psicose, sonolência), gastrointestinais (náuseas, vómitos, dor abdominal, diarreia, anorexia) e gerais (tonturas, cefaleias, fadiga). (Geronto, 2007)

A revisão da literatura revela que a digoxina é utilizada em doentes sem indicação, a sua monitorização é inadequada e alguns doentes apresentam digoxinémias subterapêuticas ou tóxicas. (Santos, 2001)

Neste estudo pretendemos avaliar a relação da intoxicação digitálica com a possível causa de morte súbita, em pessoas com idade igual ou superior a 55 anos.

Para isso, esta dissertação apresenta um capítulo introdutório sobre o órgão coração, onde serão exploradas as propriedades condutores, e onde será dada maior importância à insuficiência cardíaca congestiva, incluindo o tratamento farmacológico da mesma. Os objectivos são estabelecidos num capítulo independente e logo seguidos do capítulo material e métodos, resultados, discussão e conclusão.

CAPÍTULO I  
ENQUADRAMENTO TEÓRICO

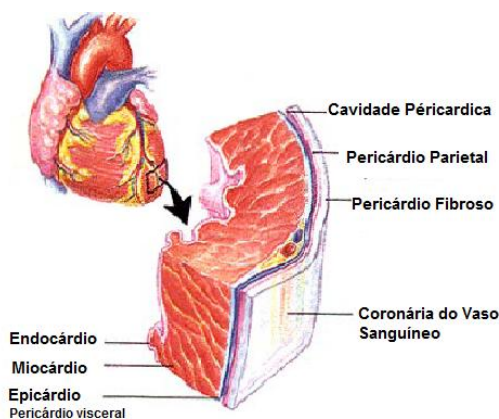
## 1.1 ESTRUTURA DO CORAÇÃO

O coração é um órgão relativamente pequeno, pesa cerca de 300 g, e de tamanho aproximado a um punho. Está localizado na cavidade torácica, directamente atrás do esterno, deslocado em direcção ao lado esquerdo. Esta bomba pulsátil de 4 câmaras bate aproximadamente 72 vezes por minuto, bombeando mais de 5 L de sangue por minuto, cerca de 7600 L/dia. Está continuamente a bombear sangue oxigenado para o sistema arterial e a receber sangue com baixo teor de oxigénio do sistema venoso (Mano, 2006).

O coração está encerrado no pericárdio, formado por uma camada interior - pericárdio visceral e uma camada exterior – pericárdio parietal. As superfícies destas duas camadas encontram-se separadas por um espaço pericárdico que contem cerca de 10 a 20 ml de líquido pericárdico. Este líquido tem como função humedecer as superfícies de contacto das duas camadas pericárdicas, levando a uma redução da fricção produzida pela acção do bombeamento do coração (Phipps *et al* 2003).

O tecido cardíaco é constituído por três camadas:

- Epicárdio: camada externa fina que reveste o coração, com uma estrutura igual à do pericárdio visceral;
- Miocárdio: camada intermédia do coração, constituída por fibras musculares estriadas, responsável pela força contráctil do coração;
- Endocárdio: camada mais interna do coração, constituída por tecido endotelial, que forra o interior das câmaras do coração e cobre as válvulas cardíacas.



**Figura 1: Músculo Cardíaco**

Fonte: (Silverthorn, Human Physiology)

## 1.2 Câmaras

O coração está dividido em duas metades por uma parede muscular designada septo. Cada metade é constituída por uma câmara colectora superior – aurícula e uma câmara de bombeamento inferior – ventrículo. O sangue venoso, sangue de baixo teor em oxigénio, entra na aurícula direita, passa para o ventrículo direito, quando a válvula tricúspide se abre, e é bombeado para a artéria pulmonar até aos pulmões. O sangue arterial, sangue rico em oxigénio, regressa dos pulmões à aurícula esquerda, entra no ventrículo esquerdo, quando a válvula mitral se abre, é ejectado para a aorta, e posteriormente distribuído aos tecidos periféricos (Phipps *et al*, 2003).

A aurícula direita é uma estrutura de paredes finas, que actua como reservatório do sangue venoso de retorno ao coração. O sangue venoso regressa ao coração através das veias cavas, superior e inferior, e do seio coronário, que drena o sangue venoso do músculo cardíaco. O sangue fica, temporariamente, retido na aurícula direita durante a sístole ventricular direita (contração). Durante a diástole ventricular (enchimento), cerca de 80% do sangue venoso, que retorna à aurícula direita, passa, por gravidade, para o ventrículo através da tricúspide. Os restantes 20% do sangue venoso são debitados aos ventrículos durante a sístole auricular. A estes 15 a 20% adicionais de sangue venoso em retorno, que são propulsionados activamente para os ventrículos, dá-se o nome de estímulo auricular.

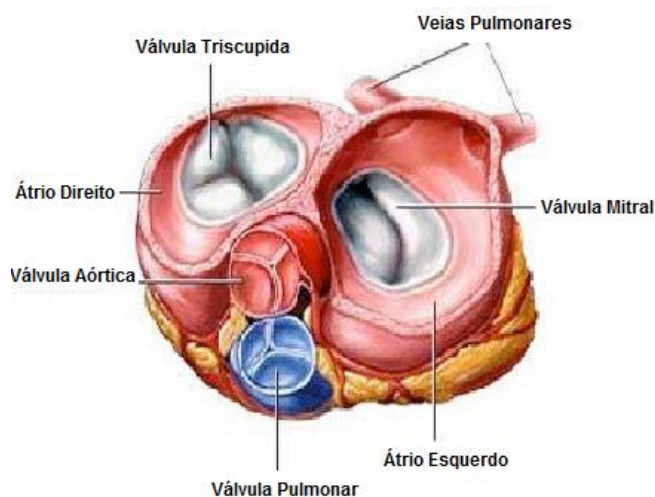
Normalmente, o ventrículo direito é a estrutura mais anterior do coração, e está situado imediatamente por baixo do esterno, constituído por uma parede externa de espessura fina, o que permite, ao contrair-se, encontrar pouca resistência. O ventrículo direito recebe sangue venoso da aurícula direita durante a diástole ventricular, período em que o sangue é bombeado, através da válvula pulmonar, para a artéria pulmonar e posteriormente até aos pulmões. Sendo o sistema pulmonar, um sistema de baixa pressão, o volume de trabalho total do ventrículo direito é mais leve do que o do ventrículo esquerdo (Ganong, 2007)

A aurícula esquerda, constituída por paredes finas, recebe o sangue oxigenado das quatro veias pulmonares e actua como reservatório durante a sístole ventricular esquerda. O sangue, por gravidade, passa da aurícula esquerda para o ventrículo esquerdo através da válvula mitral, aberta durante a diástole ventricular. A contração da aurícula esquerda bombeia, os restantes 20% do sangue venoso em retorno, e proporciona um aumento significativo do volume de sangue para o ventrículo esquerdo. Este estímulo tem como função distender o ventrículo e preparar a ejeção ventricular (Ganong, 2007).

O ventrículo esquerdo recebe sangue da aurícula esquerda através da válvula mitral, aberta durante a diástole ventricular. Posteriormente, o sangue é ejetado através da válvula aórtica para a circulação arterial sistêmica durante a sístole ventricular. O ventrículo esquerdo tem que se contrair contra uma circulação sistêmica de alta pressão, para fornecer fluxo sanguíneo aos tecidos periféricos, e por isso a câmara ventricular esquerda está rodeada de musculatura cuja espessura é o dobro ou triplo da espessura do ventrículo direito. É a estrutura espessa da musculatura e a forma de esfera elipsóide que contribuem para a poderosa capacidade de expulsão da câmara ventricular esquerda, durante a sístole.

### 1.3 Válvulas

As quatro válvulas cardíacas, com estrutura tipo de aba, têm a funcionalidade de manter um fluxo sanguíneo unidireccional (para a frente), através das câmaras do coração. Abrem e fecham em reacção às mudanças de pressão e de volume, dentro das câmaras do coração, e classificam-se em dois tipos: válvulas aurículo-ventriculares (AV), que separam as aurículas dos ventrículos e as válvulas semilunares, que separam a artéria pulmonar e a aorta dos respectivos ventrículos. (Phipps *et al*, 2003)



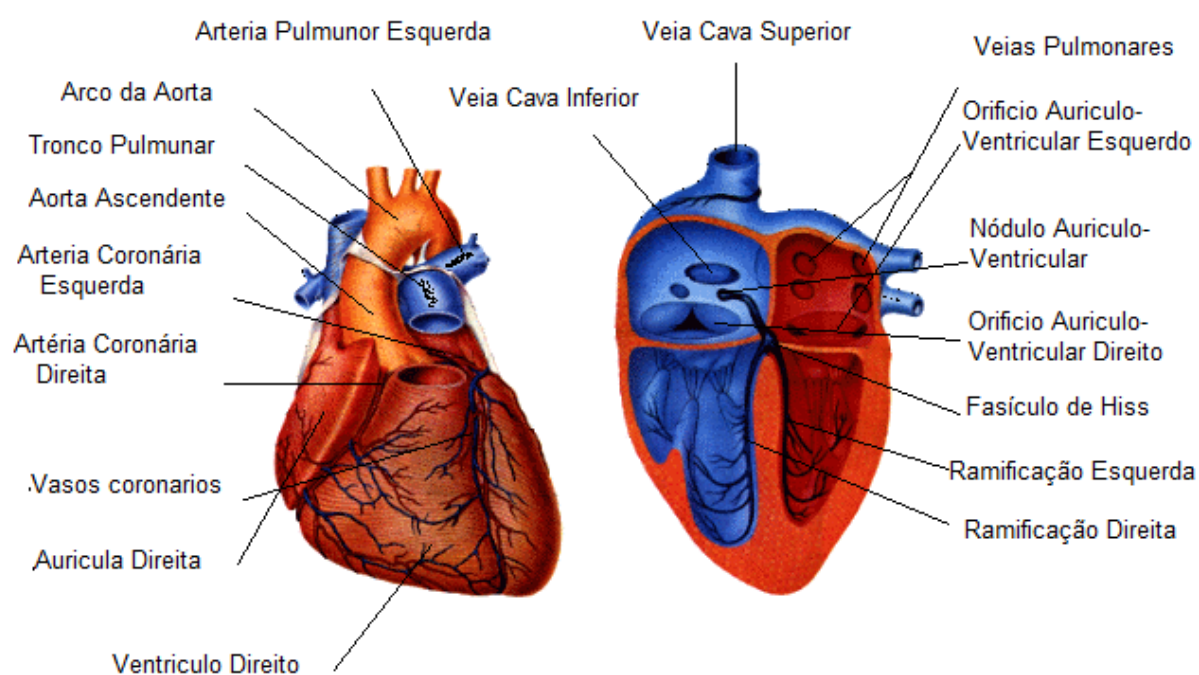
**Figura 2: Válvulas Cardíacas**

Fonte: <http://ADAM.com>

## 1.4 Artérias Coronárias

As artérias coronárias têm como função o fornecimento do sangue ao miocárdio. As principais artérias coronárias são a artéria coronária esquerda e a artéria coronária direita, que se dividem em ramificações de variados padrões.

A passagem do sangue até ao miocárdio tem lugar, quase exclusivamente, durante a diástole, quando é menor a resistência vascular coronária. Durante a sístole, aumenta esta resistência porque há um aumento da tensão da parede ventricular, produzida pela contração ventricular. Durante a diástole, o sangue entra nas artérias coronárias à pressão existente no momento no arco aórtico, a qual é designada de pressão diastólica aórtica. (Phipps *et al* , 2003)



**Figura 3: Anatomia do Coração**

Fonte: [http://1.bp.blogspot.com/\\_gRIHC1QvTv8/SuS\\_9OhCtvl/AAAAAAAAAoo/fAstQyRrdVs/s1600-h/ICC.gif](http://1.bp.blogspot.com/_gRIHC1QvTv8/SuS_9OhCtvl/AAAAAAAAAoo/fAstQyRrdVs/s1600-h/ICC.gif)

## 2 SISTEMA DE CONDUÇÃO

### 2.1 Propriedade do Músculo Cardíaco

A contracção mecânica do coração é originada do processo estímulo-resposta. As propriedades, abaixo mencionadas, são parte integrante dos eventos electromecânicos do coração.

#### 2.1.1 *Automatismo*

Automatismo ou ritmicidade é a capacidade do coração iniciar impulsos, regular e espontaneamente. Embora a maior parte das células cardíacas tenha essa capacidade, ela é a propriedade mais importante do nódulo sinusal, fazendo dele o marca-passo dominante de um coração normal. As células marca-passo têm um potencial de membrana em repouso inferior ao do das outras células do miocárdio, e apresentam despolarização espontânea.

#### 2.1.2 *Excitabilidade*

Excitabilidade é a capacidade das células cardíacas responderem a um estímulo, iniciando um impulso cardíaco. As células excitatórias diferem das células marca-passo por estas últimas não precisarem de estímulo para darem início a um impulso. (Phipps *et al*, 2003)

#### 2.1.3 *Condutibilidade*

Condutibilidade é a capacidade das células cardíacas responderem a um impulso cardíaco, transmitindo-o ao longo das membranas celulares. As células, especializadas nessa função, encontram-se no sistema de condução. A disposição de células fora do sistema de condução permite uma condução rápida através de discos intercalados que unem células adjacentes. (Phipps *et al*, 2003)

#### 2.1.4 *Contractilidade*

Contractilidade é a capacidade das células cardíacas responderem a um impulso, contraindo-se. As células contracteis constituem a maior parte do miocárdio.

### 3 ANATOMIA DO SISTEMA DE CONDUÇÃO

O nódulo sinusal ou nódulo SA é o marca-passo central de um coração normal. É constituído por um grupo de tecidos altamente especializados, situados na aurícula direita e na zona adjacente à veia cava superior. Automaticamente e a intervalos regulares, é emitido um impulso eléctrico pelo nódulo SA, à razão de 60 a 100 batimentos por minuto. As aurículas são então despolarizadas, e o impulso avança até ao nódulo atrioventricular (AV) através de três vias, os sistemas internodais anterior, médio e posterior. Um quarto sistema, o feixe de Bachmann, subdivide o sistema nodal anterior e transmite o impulso à aurícula esquerda.

Os três sistemas internodais encontram-se na junção aurículo-nodal. A área da junção refere-se à região onde os tecidos auriculares e ventriculares se combinam. Essa junção contém o nódulo AV. As células de junção, acima e abaixo do nódulo AV, são capazes de actividade de marca-passo em muitas circunstâncias, como por exemplo, numa falha de disparo do nódulo SA. (Phipps *et al*, 2003)

O nódulo AV está situado do lado direito do septo interauricular. Estas células não têm capacidade de iniciar impulsos eléctricos, isto é, não têm automatismo, mas são especificamente responsáveis por um breve retardamento fisiológico na condução do impulso aos ventrículos.

O feixe de His começa, automaticamente, na cauda do nódulo AV e, é constituído por um conjunto de fibras separadas por septos de colagénio que bifurcam nos ramos direito e esquerdo.

O ramo direito desce pelo lado direito do septo interventricular, e está coberto por uma bainha de tecido conjuntivo. Prolonga-se até ao músculo papilar anterior do ventrículo direito, onde se combina com as fibras de Purkinje. Durante grande parte da sua extensão, está perto da superfície do septo, pelo que a sua capacidade funcional é vulnerável às alterações na pressão do ventrículo direito.

O ramo esquerdo bifurca-se em feixes anteriores e posteriores. O anterior estende-se, anteriormente, descendo pelo lado esquerdo do septo interventricular até ao músculo papilar anterior. O feixe posterior é mais curto e mais espesso, e estende-se até ao músculo papilar posterior do ventrículo esquerdo. Os dois feixes ligam-se às fibras de Purkinje e partilham, por igual, a transmissão do impulso ao ventrículo esquerdo.

As fibras de Purkinje situam-se, numa rede, na superfície endocárdica, e penetram no miocárdio dos ventrículos. São responsáveis pela transmissão do impulso a ambas as paredes ventriculares livres. As células de Purkinje são alongadas e contêm discos intercalados, o que contribui para a superioridade da condutibilidade do tecido do miocárdio.

As células, exteriores ao sistema de condução, também têm o seu papel na condução de um impulso. Uma membrana de superfície, o sarcolema, rodeia cada uma das células e actua como barreira selectivamente permeável aos iões de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e de potássio ( $\text{K}^+$ ). As células miocárdicas adjacentes estão ligadas pelas extremidades por uma parte espessa do sarcolema designada por disco intercalado. Estes discos actuam como vias de baixa resistência para a transmissão de um impulso entre células. (Ganong, 2007)

### 3.1 Sequência da activação cardíaca

A despolarização é iniciada por um impulso do nódulo SA. Primeiro, o impulso espalha-se pela aurícula direita e depois activa a aurícula esquerda. A activação auricular, está completa em 0,11 segundos, no máximo.

Pouco depois de o impulso alcançar a aurícula esquerda, também activa a região da junção e, posteriormente, o nódulo SA. Este retarda o impulso cerca de 0,1 segundo, antes de o impulso entrar no feixe de His.

Uma vez chegado ao feixe de His, o impulso é transmitido ao longo dos ramos do feixe. Dentro dos ventrículos, o septo ventricular é a primeira estrutura a ser activada pelo impulso que se desloca do lado esquerdo para o lado direito.

O impulso continua a descer pelos ramos do feixe e chega à rede de fibras de Purkinje, activando assim as paredes ventriculares quase em simultâneo. Para completar o processo, a activação do músculo ventricular vem do vértice para a base do coração.

A despolarização do músculo cardíaco faz-se do endocárdio para o pericárdio. A repolarização nas aurículas segue o mesmo percurso. Ao contrário, a repolarização do músculo ventricular procede do epicárdio para o endocárdio. (Ganong, 2007; Ceia *et al.*, 2004).

### 3.2 Potencial de acção

As células do miocárdio em repouso têm um potencial de membrana, isto é, uma carga eléctrica, resultante da distribuição relativa dos iões de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  extracelularmente. Sempre que a célula é estimulada, o potencial de membrana sofre alteração. O registo gráfico dessa alteração é a base do electrocardiograma (ECG). A alteração no potencial eléctrico em resposta a um estímulo, é conhecida como potencial de acção. As duas componentes do potencial de acção são a despolarização e a repolarização. (Phipps *et al*, 2003)

### 3.3 Potencial da membrana em repouso

No estado de repouso, o interior da célula é negativo, relativamente ao exterior. A iniciação e a condução dos impulsos cardíacos dependem da capacidade da célula em manter um gradiente de potencial eléctrico, quando está em repouso. O factor principal, que contribui para o potencial da membrana em repouso de  $-90 \text{ mV}$  é a permeabilidade da célula ao  $\text{K}^+$ , e não ao  $\text{Na}^+$ . A bomba de permuta de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  é responsável pelo transporte activo de  $\text{Na}^+$  para fora da célula e de  $\text{K}^+$  para o seu interior. A hidrólise da adenosina trifosfato (ATP) fornece energia para o funcionamento dessa bomba. Porque a quantidade de  $\text{Na}^+$  bombeado para fora da célula é maior que a de  $\text{K}^+$  bombeada para o interior, estabelece-se uma corrente externa de rede de iões positivos, que favorece a negatividade da célula durante a fase de repouso. (Phipps *et al*, 2003)

#### 3.3.1 Despolarização

Com o processo de despolarização, tem início um impulso cardíaco que indica a inversão rápida do potencial de membrana em repouso, resulta da sequência dos eventos seguintes:

- ✓ A permeabilidade da membrana celular ao  $\text{Na}^+$ , aumenta espontaneamente, como nas células de marca-passo em resposta a um estímulo;
- ✓ Ocorre um influxo rápido de  $\text{Na}^+$ ;
- ✓ O  $\text{K}^+$  sai da célula.

Esta deslocação de iões através da membrana cria uma corrente eléctrica. Quando a quantidade de  $\text{Na}^+$ , que entra na célula atinge um nível crítico, gera-se um impulso eléctrico que se pode espalhar como uma onda de despolarização até às células adjacentes. (Ganong, 2007)

### 3.3.2 Repolarização

É o processo pelo qual a célula volta ao estado de repouso, diminuindo a permeabilidade da membrana celular ao  $\text{Na}^+$  e aumentando o influxo de  $\text{K}^+$  por um sistema activo de transporte de iões. (Ganong, 2007)

### 3.4 Fases do potencial de acção

O potencial de acção é composto por cinco fases:

**Fase 0:** Esta fase é o ascendente, pronunciando, do potencial de acção que ocorre quando a célula é estimulada, fazendo com que a membrana celular fique permeável a iões de  $\text{Na}^+$ . Canais rápidos de  $\text{Na}^+$ , abre-se permitindo que o  $\text{Na}^+$  se precipita para dentro da célula, criando um potencial positivo de membrana celular de 0 a + 20 mV.

**Fase 1:** Esta fase representa um período breve de despolarização rápida, na sequência de uma corrente positiva, para o exterior, levada essencialmente por iões de  $\text{K}^+$ . Além disso, o influxo de  $\text{Na}^+$  termina abruptamente assim que a célula despolariza. Estes dois factores provocam uma ligeira diminuição na positividade intracelular.

**Fase 2:** Esta fase é muitas vezes referida como a fase do “Plateau” (planalto). Consiste num influxo de iões positivos, basicamente de Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), necessário para a contracção. Esta corrente, para o interior, resulta num período refractário, prolongado, ficando a célula em estado despolarizado e dando tempo para que se complete a contracção muscular.

**Fase 3:** Nesta fase, a bomba de  $\text{Na}^+$ , juntamente com o aumento da perda de  $\text{K}^+$  intracelular, provoca o retorno rápido da negatividade à célula.

**Fase 4:** É o regresso da célula ao potencial de membrana em repouso.

### 3.5 Refratariedade

Refratariedade é a incapacidade das células cardíacas responderem a estímulos cardíacos. Durante o período refractário absoluto, nenhum estímulo produz uma reacção. É o período que começa com a despolarização e se prolonga por uma parte do período de repolarização, até os locais transportadores dos iões de  $\text{Na}^+$  estarem de novo livres para transportar os iões necessários para a despolarização. (Mano, 2006)

A refratariedade diminui, progressivamente, no período refractário relativo, que tem lugar na fase final da repolarização. Durante este intervalo, um estímulo de potência suficiente produzia uma reacção. Quando se atinge o estado de repouso, a célula já não é refractária e um estímulo ligeiro dará início a um impulso cardíaco: é o que se denomina de período super normal. (Phipps, *et al*, 2003)

## 4 CICLO CARDÍACO

Não é um potencial de acção, em si, que faz com que as miofibrilas se contraíam. A estimulação eléctrica dá início à contracção muscular, estimulando a libertação de iões de  $\text{Ca}^{2+}$  no retículo sarcoplasmático do músculo. Os iões de  $\text{Ca}^{2+}$  catalizam a reacção química que promove a interdigitação e o deslizamento dos filamentos de actina e miosina ao longo uns dos outros, produzindo a contracção muscular.

O ciclo cardíaco tem duas fases: a diástole e a sístole. O relaxamento e o enchimento das aurículas e dos ventrículos ocorrem durante a diástole e a contracção e esvaziamento durante a sístole. (Phipps *et al*, 2003)

### 4.1 Volume sistólico

Consiste na quantidade de sangue injectado pelo ventrículo esquerdo para a aorta, por batimento. No fim de cada fase de enchimento, ou diástole, o ventrículo contem cerca de 120 ml de sangue. Em condições normais, o coração ejecta aproximadamente dois terços daquele volume.

### 4.2 Débito cardíaco

Consiste na quantidade de sangue injectado do ventrículo esquerdo para a aorta, por minuto. Embora o ventrículo direito injecte quantidade equivalente de sangue para a artéria pulmonar, ela não é incluída na medição do débito cardíaco (DC) total. O DC é equivalente ao volume sistólico (VS), ou seja, o volume de sangue injectado do ventrículo esquerdo em cada contracção, vezes a frequência cardíaca (FC), que é o número de batimentos cardíacos/min ( $\text{DC} = \text{VS} \times \text{FC}$ ). (Mano, 2006; Phipps *et al.*, 2003).

O DC médio varia entre 4 e 8 L/min num adulto do sexo masculino. Contudo em períodos de exercício vigoroso, poderá atingir 20 a 25 L/min. Porque as necessidades de perfusão tecidual variam com a superfície corporal de cada indivíduo o meio mais rigoroso de avaliar é calcular o índice cardíaco (IC). Este representa o DC em termos de litros/min/m<sup>2</sup> de superfície corporal. Isto corrige o DC de um indivíduo de modo a condizer com a sua superfície corporal. Os valores normais do IC situam-se entre 2,4 a 4 L/min.

## 5 CONTROLO DO DÉBITO CARDÍACO

O DC depende da relação entre duas importantes variáveis: o volume sistólico e a frequência cardíaca. Flutuações numa destas variáveis, podem manter o DC em níveis relativamente constantes, mediante ajustamentos compensatórios da outra variável. (Mano, 2006)

### 5.1 Controlo do volume sistólico:

Os três factores de determinam o VS são pré-carga, a contractilidade e a pós-carga.

- a) Pré-carga: volume de sangue que distende os ventrículos no fim da diástole. As fibras do miocárdio, podem ser distendidas aumentando o volume de sangue fornecido aos ventrículos durante a diástole.
- b) Contractilidade: alteração do estado inotrópico do músculo sem modificação no comprimento da fibra do miocárdio ou na pré-carga. O aumento da contractilidade é função do aumento da intensidade da interacção das ligações actina-miosina. A contractilidade pode ser aumentada por estimulação simpática ou por administração de fármacos como o cálcio ou a adrenalina, para melhorar o esvaziamento ventricular durante a sístole e, conseqüentemente, o volume sistólico.
- c) Pós-carga: força de tensão que o ventrículo desenvolve, durante a contracção para injectar sangue do ventrículo esquerdo para a aorta. O principal obstáculo ao ventrículo esquerdo para bombear sangue é a resistência vascular periférica. O aumento da pressão, resultante de hipertensão ou vasoconstrição, provoca aumento de resistência ao bombeamento, requerendo um aumento na tensão ventricular para ejectar sangue. A pós-carga no coração é afectada não só pelo valor da pressão aórtica, mas também pelas dimensões do coração. Esta relação entre tensão ventricular, pressão arterial e tamanho ventricular é denominada como lei de Laplace.

## 5.2 Controlo da frequência cardíaca

O sistema nervoso autónomo (SNA) regula o coração através dos sistemas simpático e parassimpático. As fibras simpáticas aumentam a frequência e a força cardíaca. Com a estimulação simpática, a noradrenalina (neurotransmissor simpático) é libertada das terminações nervosas, aumentando a frequência cardíaca, a contractilidade auricular e ventricular, e a velocidade da condução eléctrica através do nóculo AV. (Mano, 2006)

A estimulação do sistema parassimpático provoca a libertação do neurotransmissor acetilcolina nas terminações do nervo vago, cujo efeito é basicamente oposto ao da norodrenalina provocando uma diminuição na frequência de condução das aurículas para os ventrículos, uma diminuição da força da contracção auricular e, provavelmente, também da contracção ventricular. O efeito último do controlo do coração pelo SNA é um equilíbrio entre estes dois sistemas nervosos opostos. Normalmente, a frequência cardíaca, em repouso, varia entre 60 a 90 batimentos/minuto. (Phipps *et al*, 2003)

Os efeitos do sistema nervoso autónomo podem ser grandemente influenciados por vários outros factores como os reflexos do sistema nervoso central (SNC) e dos pressorreceptores.

## 6 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Insuficiência Cardíaca (IC), define-se como um Síndrome Clínico Complexo e Progressivo, que pode resultar de qualquer distúrbio funcional ou estrutural do coração que altera a sua capacidade de enchimento, de ejeção, ou ambas, e que leva a uma incapacidade de manter o débito tecidual adequado. Caracteriza-se por dispneia, fadiga, edema e redução da sobre vida (Wei., 1997).

O facto é que IC é uma evolução final natural das várias formas de doenças cardiovascular. Se por um lado a mortalidade das doenças cardiovasculares, principalmente da doença coronária, diminui pela intervenção cada vez mais eficaz durante a fase aguda da doença isquêmica, o que explica a redução de internamentos por insuficiência cardíaca notada na primeira década do século XXI, por outro lado o número crescente de sobreviventes leva a um número cada vez maior de portadores de sequelas, o que acabará por resultar no desenvolvimento futuro de novos casos de insuficiência cardíaca. (Mano, 2006)

A insuficiência cardíaca é a principal causa de incapacidade e morbidade, prejudicando a capacidade dos pacientes para exercer actividades diárias e profissionais. (Ingwall, 2004)

## 6.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC)

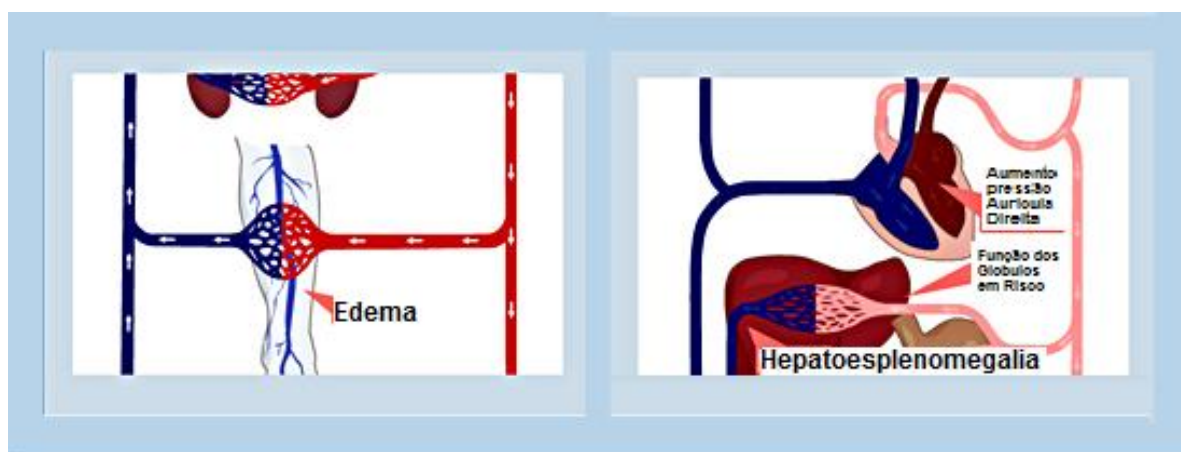
A partir da última década do século XX, a insuficiência cardíaca congestiva tornou-se um dos principais problemas de saúde pública. Actualmente, é a doença que mais cresce entre as doenças cardiovasculares em todo o mundo, sendo estimados 2.000.000 de casos novos a cada ano, contrastando com outras doenças cardiovasculares que apresentaram declínio nas últimas décadas. (Mano, 2006)

A ICC é a incapacidade do coração bombear uma quantidade adequada de sangue para a circulação sistémica, de forma a preencher as necessidades metabólicas do corpo. Resulta num sintoma causado por um defeito cardíaco básico, decorrente de uma sobrecarga excessiva de trabalho, imposta a um miocárdio normal. (McKee, Castelli, & PM, 1971)

A insuficiência cardíaca muitas vezes é dividida em duas categorias, insuficiência direita e insuficiência esquerda.

### 6.1.1 Insuficiência Cardíaca direita

O ventrículo direito não consegue bombear sangue eficazmente para a artéria pulmonar, resultando num aumento da pressão na aurícula direita e na circulação venoso sistémica (figura 4). A hipertensão venosa sistémica causa hepatoesplenomegalia e, ocasionalmente, edema.

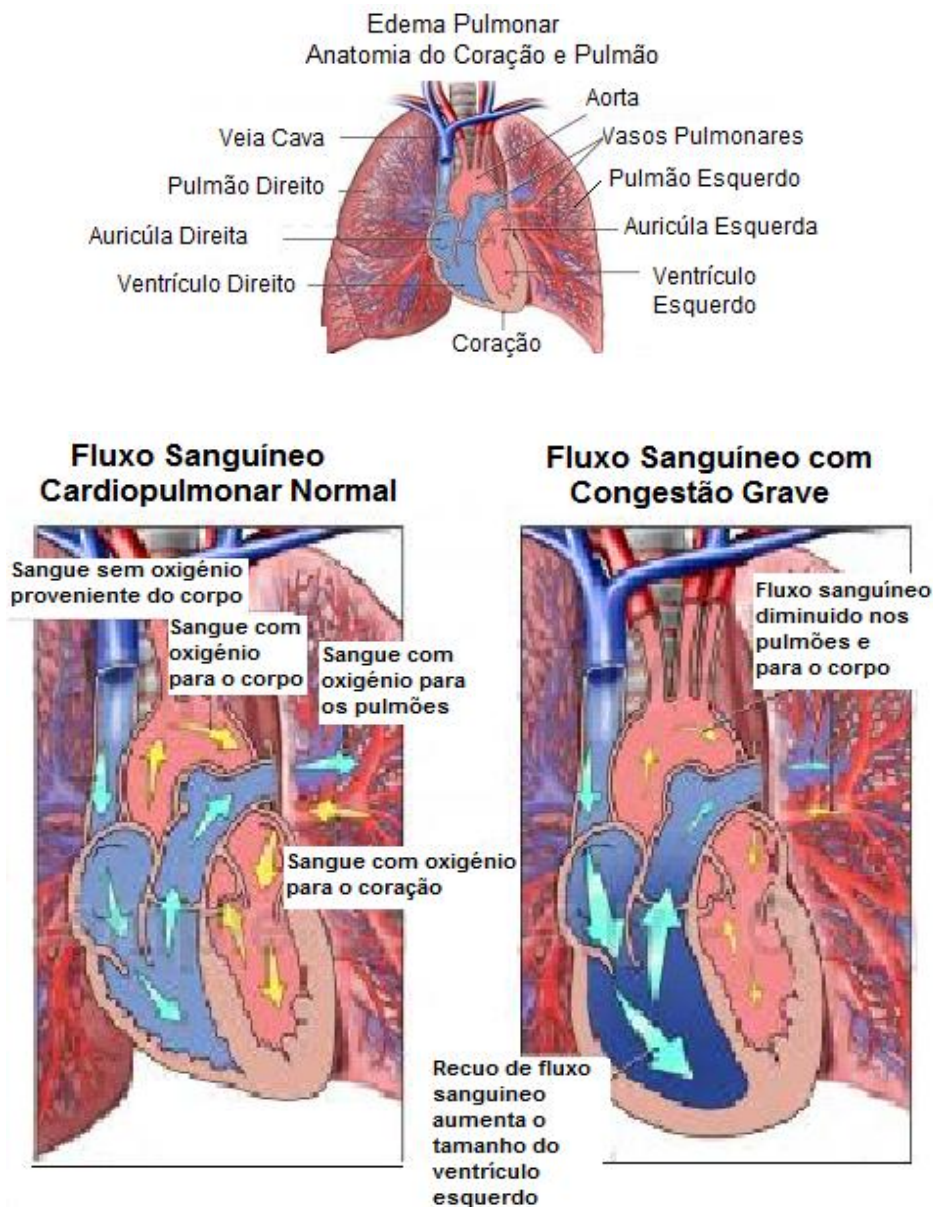


**Figura 4: Insuficiência Cardíaca direita**

Fonte: [http://www.roche.pt/files/image/oque\\_ICA.jpg](http://www.roche.pt/files/image/oque_ICA.jpg)

### 6.1.2 Insuficiência Cardíaca esquerda

O ventrículo esquerdo não consegue bombear o sangue para a circulação sistêmica, resultando num aumento da pressão na aurícula esquerdo e nas veias pulmonares. Os pulmões ficam congestionados com sangue, causando elevação das pressões pulmonares e edema pulmonar (figura 5).



**Figura 5: Insuficiência Cardíaca esquerda**

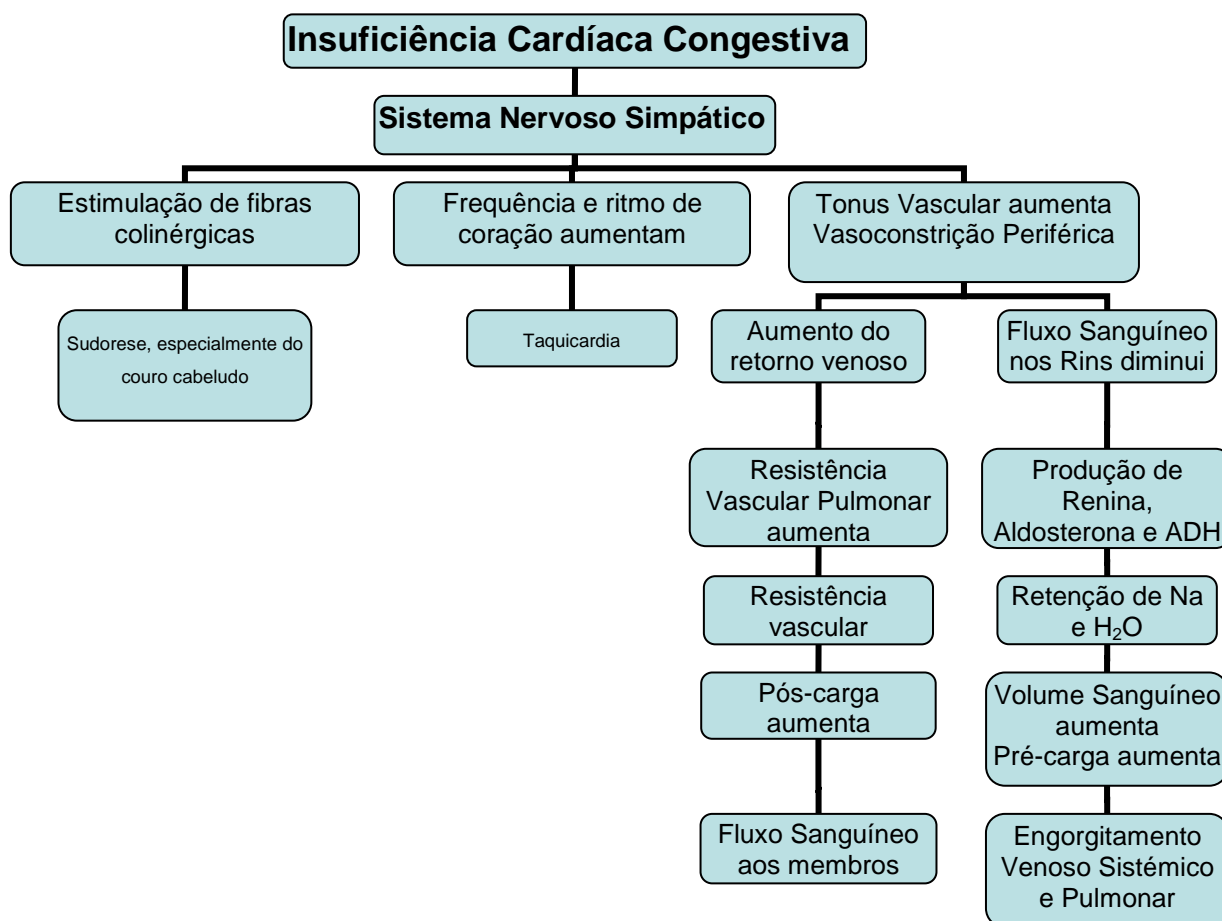
Fonte :[http://2.bp.blogspot.com/\\_wTkm1qHDWS0/TBD0GfK2ml/AAAAAAAAAZg/b6cofYJ11QQ/s1600/28502W.jpg](http://2.bp.blogspot.com/_wTkm1qHDWS0/TBD0GfK2ml/AAAAAAAAAZg/b6cofYJ11QQ/s1600/28502W.jpg)

Embora cada tipo de insuficiência cardíaca produza sinais e sintomas diferentes, cada lado do coração depende de uma função adequada do outro lado, a insuficiência de uma cavidade causa uma alteração recíproca na cavidade oposta.

Se as anormalidades deflagradoras da ICC não forem corrigidas, o músculo cardíaco fica lesado. Apesar de mecanismos compensatórios, o coração não consegue manter um débito cardíaco adequado. O menor fluxo de sangue enviado aos rins continua a estimular a reabsorção de água e sal, levando a hipervolemia, aumento da sobrecarga sobre o coração e congestão nas circulações pulmonar e sistêmica (Juillière & Selton-Suty, 2010).

Os sinais e sintomas da ICC são divididos em três grupos (esquema 1):

- ✓ Distúrbio da função miocárdia
- ✓ Congestão pulmonar
- ✓ Congestão venosa sistêmica



**Esquema 1: Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)**

(Adaptado de Phipps *et al*, 2003)

## 7 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ICC

Os Digitálicos constituem a principal abordagem terapêutica no tratamento da ICC. Seus derivados são geralmente eficazes no melhoramento das funções miocárdicas das pessoas que sofrem de ICC. A acção inotrópica positiva dos preparados digitálicos aumenta a capacidade mecânica, fortalecendo a contracção do miocárdio. Isso provoca um aumento do débito cardíaco e o aumento do fluxo sanguíneo para os rins. Os preparados digitálicos também diminuem a frequência cardíaca (automatismo) e a velocidade de condução cardíaca, o que permite que os ventrículos relaxem se descontraiam mais e tenham tempo para um melhor enchimento com sangue. (Aronow, 1994)

### 7.1 Glicosídeos Cardíacos - Digoxina

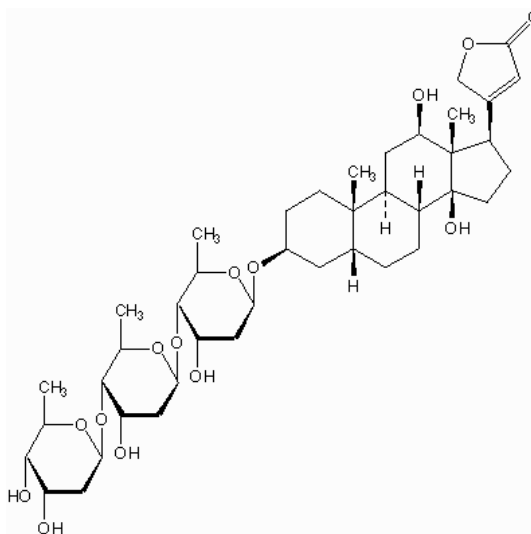
A digoxina é o protótipo dos glicosídeos cardíacos, extraída da planta *Digitalis purpurea* e *Digitalis lanata*. Embora existam vários outros glicosídeos cardíacos, a digoxina é o glícósideo mais amplamente utilizado na clínica.



**Figura 6: Planta *Digitalis purpurea* e *Digitalis lanata***

Fonte: Enciclopédia livre

Todos os glicosídeos cardíacos compartilham semelhanças estruturais. A digoxina, e a ouabaína possuem um núcleo esteóide aglicona, local da actividade farmacológica do composto. Existe um anel lactona não saturado (C17-ligado) que possui actividade cardiotónica e resíduos de açúcar C3-ligados que alteram a potência e a distribuição farmacocinética do composto. (Hardman, 2001; Levine, 2003)



**Figura 7: Estrutura Química da digoxina**

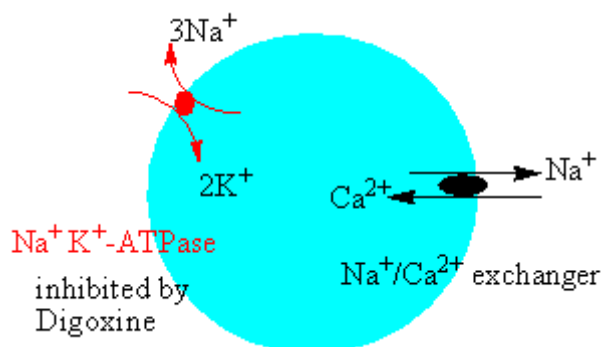
Fonte: <http://www.netdrugs.info/dci/digox.shtml>

### 7.1.1 *Os glicosídeos cardíacos inibem a ATPase Sódio (Na<sup>+</sup>) e Potássio (K<sup>+</sup>) membrana ligada*

Os glicosídeos cardíacos melhoram a contractilidade cardíaca a nível molecular através da inibição da ATPase Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> ligada à membrana. Esta enzima está envolvida no restabelecimento do potencial de repouso de membrana da maior parte das células excitáveis. A energia para bombear activamente os três iões de Na<sup>+</sup> para fora das células e dos dois iões K<sup>+</sup> para o interior das células contra os gradientes de concentração, resulta da hidrólise de ATP. A inibição da bomba resulta num aumento da concentração citoplasmática de Na<sup>+</sup>. (Hardman, 2001; Levine, 2003)

O aumento da concentração de Na<sup>+</sup> leva a um aumento marcante na concentração de Cálcio (Ca<sup>2+</sup>) como resultado da inibição de um outro mecanismo de troca iónica ligado à membrana (troca Na<sup>+</sup> / Ca<sup>2+</sup>). A direcção do transporte de Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup> depende do potencial de membrana e da concentração de iões através da membrana (figura 8). Este é um sistema antiporter ATP – dependente, que normalmente provoca uma expulsão de Ca<sup>2+</sup> das células. A concentração intracelular elevada de Na<sup>+</sup> reduz a função de troca, deste modo há menos saída de Ca<sup>2+</sup> intracelular. A concentração intracelular elevada de Ca<sup>2+</sup> é activamente bombeada para o retículo sarcoplasmático, tornando-o disponível para ser libertado durante a despolarização celular subsequente, potencializando desta

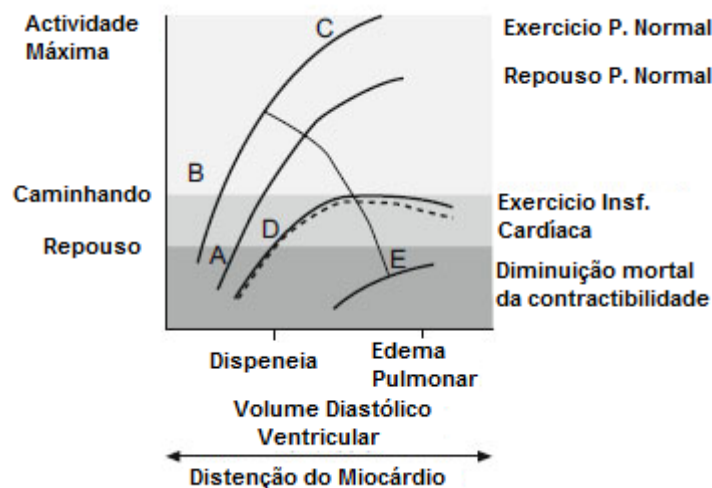
forma a combinação excitação/contractão. O mecanismo e acção tecidual resultam numa força muito maior de contractilidade com inotropismo positivo, levando o músculo do coração a contrair activamente como um todo único, o que resulta no fenómeno da contractão sistólica. (Page *et al.*, 1998; Levine, 2003).



**Figura 8: Actuação da Digoxina na inibição da ATPase Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> membrana ligada**

Fonte: <http://images.google.pt/imgres?imgurl=http://www.pharmacorama.com/en/Sections/images/NAK-ATPase->

No coração em falência, as acções inotrópicas positivas dos glicosídeos cardíacos produzem alterações na curva da função ventricular de Frank-Starling (gráfico 1) (Ganong, 2007).



**Gráfico 1: Curva da função de Frank - Starling**

Fonte: [http://scielo.isciii.es/img/revistas/medinte/v34n3/revision\\_f3.jpg](http://scielo.isciii.es/img/revistas/medinte/v34n3/revision_f3.jpg)

### 7.1.2 Os Glicosídeos cardíacos alteram a actividade eléctrica

Além de melhorar a força de contracção, os glicosídeos cardíacos alteram, directa e indirectamente, a actividade eléctrica do coração (Page *et al*, 1998).

Doses farmacoterapêuticas, alteram indirectamente a frequência cardíaca aumentando o tônus vagal (nervo-cranial X), por estimulação do reflexo dos arcos ganglionares paravertebrais. As acções vagais predominam na regiões supraventriculares e incluem:

- ✓ Redução da frequência da activação do nódulo sinoatrial (SA)
- ✓ Redução da velocidade de condução do nódulo atrioventricular (AV)
- ✓ Encurtamento do potencial de acção atrial.

## 7.2 Cardiocinética

A digoxina tem uma taxa de absorção de 70% quando administrada sob a forma de comprimido, mas é quase totalmente absorvida quando administrada sob a forma de concentrado líquido encapsulado. A sua maior concentração é encontrada nos rins, no miocárdio, e a restante na musculatura esquelética. A excreção renal é o principal meio de eliminação da digoxina.

Todos os glicosídeos cardíacos, incluindo a digoxina, têm um tempo de semi-vida no organismo humano de 24 a 48 horas (com uma média de 35 horas), à excepção dos doentes renais, em que o tempo de semi-vida é maior, por terem uma função renal reduzida.

Em geral, os níveis séricos terapêuticos da digoxina em adultos variam de 0,8 a 2,0 ng/ml. O intervalo terapêutico ideal deveria ser entre 0,5 e 0,9 ng/ml para evitar valores séricos tóxicos, apesar de poderem surgir sintomas de toxicidade com níveis séricos no intervalo terapêutico (Carey, 1998; Herranz, 2007; Juillière & Selton-Suty, 2010).

É através destes níveis séricos que podemos avaliar as suspeitas de intoxicação digitálica.

A intoxicação por digoxina é um problema comum e grave, que pode resultar numa combinação de factos. Os glicosídeos cardíacos possuem uma baixa relação terapêutica (uma diferença muito reduzida entre níveis terapêuticos e tóxicos nos tecidos) (Bresnahan & Vliesta, 1979). Existe uma variabilidade assinalável dos pacientes em resposta à mesma dose de droga, resultando frequentemente em níveis imprevisíveis de droga no soro. (Surawicz & Mortelmans, 1969) (Yves Juillière \*, 2010).

### 7.3 Cardiotoxicidade

Em doses tóxicas, os glicosídeos cardíacos aumentam o tónus simpático cardíaco. Todavia, a descarga neuronal é uniforme, podendo resultar em excitabilidade cardíaca irregular e arritmia, incluindo bloqueio do nóculo AV, taquicardia AV funcional e Ventricular Premature Beats (*VPBs*). (Page *et al*, 1998)

Os efeitos directos dos glicosídios cardíacos no tecido cardíaco são principalmente marcantes em altas doses e relacionadas com a perda de  $K^+$  intracelular, resultante da inibição  $Na^+/K^+$  ATPase. A perda contínua de  $K^+$  intracelular para o espaço extracelular reduz o potencial de membrana da célula em repouso, resultando em:

- ✓ Aumento da automaticidade
- ✓ Redução da velocidade de condução cardíaca
- ✓ Aumento do período refractário do nóculo AV

Em relação ao aumento das concentrações citoplasmática de  $Ca^{2+}$ , o retículo sarcoplasmático pode, eventualmente, tornar-se saturado. Com o aumento das concentrações de glicosídeos, o  $Ca^{2+}$  livre atinge níveis tóxicos. Estas concentrações elevadas de  $Ca^{2+}$  intracelular ficam saturadas, resultando oscilações, na sequência da libertação de  $Ca^{2+}$  e consequentes alterações no potencial de membrana (pós-potenciais oscilatórios). As arritmias resultantes dos pós-potenciais oscilatórios incluem *VPBs* isolados, múltiplos e taquiarritmias. (Page, 1998)

## CAPÍTULO II OBJECTIVOS

## 1 OBJECTIVOS GERAIS

A investigação toxicológica deste estudo incidiu num conjunto de processos analíticos que têm por objectivo o reconhecimento, identificação e quantificação dos tóxicos para diagnóstico de intoxicação e esclarecimento dos factos.

Executaram-se perícias toxicológicas que implicam investigação toxicológica no cadáver, tendo-se baseado em procedimentos de garantia de qualidade e de cadeia de custódia, com o objectivo do esclarecimento de questões de âmbito judicial supostamente relacionadas com intoxicação e possível causa de morte.

A população alva deste estudo foi os cadáveres que deram entrada na Delegação do Norte do INML, com a indicação de morte indeterminada, e idade igual ou superior a 55 anos, com o objectivo de se avaliar uma possível intoxicação digitálica, como causa de morte.

Assim sendo, os objectivos específicos para este estudo são:

- 1) otimizar a melhor forma de obter a amostra e definir a fase pré-analítica;
- 2) identificar a presença de digoxina no soro dos cadáveres;
- 3) quantificar a concentração de digoxina, tendo em conta os factores intervenientes, como a hemólise e o tempo desde a hora da morte até à colheita;
- 4) verificar a relação da concentração da digoxina com a possível intoxicação;
- 5) estudar a possível relação entre a concentração da digoxina e a causa de morte.

### CAPÍTULO III

## MATERIAL E MÉTODOS

## 1 TIPO DE ESTUDO

O tipo de estudo realizado é observacional do tipo transversal.

## 2 SELECÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras biológicas testadas neste estudo foram colhidas de cadáveres que deram entrada na Delegação do Norte do INML. Os critérios de inclusão foram: causa de morte indeterminada, e terem idade igual ou superior a 55 anos. Utilizou-se para este estudo uma amostra constituída por 55 espécimes recolhidos em dois tempos diferentes Janeiro a Junho de 2010, e Janeiro a Fevereiro de 2011.

Do total da amostra, 65,5% são indivíduos do sexo masculino e 34.5% do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 55 e 94anos.

### 2.1 Colheita das amostras

A colheita das amostras foi realizada com a colaboração dos profissionais que trabalham na Delegação do Norte do INML. As amostras sanguíneas foram colhidas em tubos Venosafe (8ml) Terumo (Ref. VF-108SAS02), com gel de separação e sem qualquer tipo de conservante. Foram colhidas o mais próximo possível após a morte de cada indivíduo e transportadas para o laboratório do Hospital de São João E.P.E, acompanhadas por uma ficha de colheita (esquema 2). A ficha de colheita contém o número do processo, data, sexo, idade, hora da colheita após a morte e local anatómico da colheita (cardíaco/periférico).

Nº Colheita DD1AI _____	Nº Colheita DD1AI _____
Data Colheita ____/____/____ (dia/mês/ano)	Data Colheita ____/____/____ (dia/mês/ano)
Idade _____	Idade _____
Sexo M♂ _____ F♀ _____	Sexo M♂ _____ F♀ _____
Nº Horas aproximado entre a hora da Morte e Colheita: ____ : ____ (hh:mm)	Nº Horas aproximado entre a hora da Morte e Colheita: ____ : ____ (hh:mm)
<b>Nota:</b> Período de 1 a 48horas	<b>Nota:</b> Período de 1 a 48horas
Local onde efectuaram a colheita no cadáver: Periférico _____ Cardíaco _____	Local onde efectuaram a colheita no cadáver: Periférico _____ Cardíaco _____

**Esquema 2: Ficha de Colheita**

## 2.2 Preparação e conservação da amostra

Na preparação e conservação das amostras, não foi adicionado qualquer preservante ou conservante, porque a introdução de qualquer substância pode ser relevante do ponto de vista toxicológico. No seu acondicionamento atendeu-se às condições de luz, humidade e temperatura.

As amostras foram centrifugadas a 3500 rotações por minuto, durante 10 minutos à temperatura ambiente, na centrífuga Jouan CR412, para obter a separação do soro. Antes de serem conservadas em tubos de eppendorf, foi determinada a concentração de hemoglobina livre no soro.

As amostras devidamente identificadas, foram congeladas a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante um a três meses.

No dia em que foram feitas as determinações analíticas, as amostras foram descongeladas e processadas num período máximo de uma hora.

## 3 ESTUDO ANALÍTICO

### 3.1 Identificação e Doseamento

Na quantificação de digoxina no soro, foi utilizado o método Imuno-turbidimétrico adaptado ao analisador automático OLYMPUS AU2700 (IZAZA<sup>®</sup>).

O método não apresenta reacções cruzadas significativas com outros compostos, cuja estrutura química ou a utilização concomitante possam provocar interferências. (Young, 2000) Não se devem usar amostras lípémicas, nem com uma hemólise intensa (interferência inferior a 5% até 0,5 g/dL de hemoglobina).

As amostras foram avaliadas para o grau de hemólise, determinando a concentração de hemoglobina com base numa reacção modificada de azida metahemoglobina, no Hemoglobinometro Baja HB Portatil, HemoCue - Plasma Low Hb. (IZAZA<sup>®</sup>). Foram excluídas as amostras cuja hemólise foi superior a 2,5 g/dL

A quantificação do potássio no soro, foi determinada por potenciometria indirecta adaptada ao analisador automático OLYMPUS AU2700 (IZAZA<sup>®</sup>).

### 3.2 Princípio dos métodos

No doseamento da digoxina foi utilizado o método Imuno-turbidimétrico competitivo no autoanalisador Olympus AU2700. Utilizaram-se anticorpos monoclonais para a digoxina, (reagente 1), e micropartículas revestidas covalentemente com um derivado de digoxina, (reagente 2). A digoxina da amostra compete com a digoxina ligada às partículas e a turvação da amostra lida a 700nm é inversamente proporcional à concentração de digoxina. O método apresenta uma linearidade de 0,0 a 5,0 ng/mL. Segundo o fabricante, o coeficiente de variação (CV) total é inferior a 5%.

A digoxina é controlada diariamente com 3 níveis de soros de controlo Liquichek Immunossay Plus Control (Bio-Rad®). O nível um, tem um valor médio de 0,95 ng/mL e um C.V de 18,9%, o nível dois tem um valor médio 1,80 ng/ml e um C.V de 11,3% e o nível três tem um valor médio 3,35 ng/mL e um C.V. de 11,9%.

O controlo de qualidade externo é feito pelo programa *Randox International Quality Assessment Scheme* (RIQAS).

A quantificação do potássio no soro, foi determinada por potenciometria indirecta no autoanalisador Olympus AU2700. A amostra é misturada com diluente de elevada força iónica (*ISE buffer*), que permite a utilização de volumes de amostras mais reduzidos e a diferença de potencial entre o eléctrodo selectivo e o eléctrodo de referência corresponde à concentração de potássio na amostra.

É controlado diariamente com dois níveis de soros de controlo Beckman Coulter®, sendo o CV de 5% para ambos os níveis.

O controlo de qualidade externo é feito pelo programa *Randox International Quality Assessment Scheme* (RIQAS).

Na determinação da hemólise utilizou-se uma reacção modificada de azida metahemoglobina. Os eritrócitos são hemolisados para libertar a hemoglobina. A hemoglobina é convertida em metahemoglobina, que se combinada com azida para formar azida metahemoglobina. A absorbância da amostra lida a dois comprimentos de onda para compensar algum grau de turvação que possa existir, é directamente proporcional à concentração de hemoglobina. O método apresenta uma linearidade de 0,03 a 3,0 g/dL e um CV total é inferior a 5%. O equipamento utilizado está calibrado de acordo com o método internacional de referência relativo à determinação de hemoglobina, International Council for Standardization in Haematology (ICSH) e não necessita de calibrações adicionais.

### 3.3 Tratamento estatístico

Os dados recolhidos no estudo foram tratados estatisticamente com o programa de análise estatística SPSS® v. 18.0.

Foi testada a normalidade das amostras usando o teste de Shapiro-Wilk, e verificou-se que as amostras não tinham uma distribuição normal.

Realizou-se uma análise descritiva dos dados e estes foram sujeitos a testes estatísticos não paramétricos, nomeadamente, regressão linear, Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e correlação de Spearman .

Os resultados da digoxina apresentam uma distribuição não paramétrica, o que levou a utilizar a correlação de Spearman para determinar a possível correlação ou associação entre duas variáveis ordinais / nominais.

Para testar se duas variantes são independentes uma da outra, recorreu-se ao teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) não paramétrico.

Os resultados foram considerados significativos para um valor de  $p < 0,05$ .

## CAPÍTULO IV RESULTADOS

## 1 RESULTADOS

As 55 amostras colhidas foram caracterizadas por parâmetros clínicos e laboratoriais. Os dados clínicos incluídos no estudo foram a idade, sexo, a hora de colheita da amostra biológica após a morte e o local anatómico onde foi feita a colheita. Os parâmetros laboratoriais analisados foram a digoxina, a hemoglobina (Hb) sérica, e o potássio.

### 1.1 Características clínicas

30,9% dos indivíduos apresentam idades compreendidas entre os 55-64 anos, 29,1% idades compreendidas entre os 65 a 74 anos e 40% idade acima dos 75 anos.

O intervalo de tempo após a morte do indivíduo, dentro do qual se realizaram as colheitas foi de 6 horas no mínimo e 48 horas no máximo, a média foi de 29 horas e a moda foi de 24 horas. A distribuição por intervalos de tempo é apresentada na tabela 1.

**Tabela 1: Distribuição de acordo com o intervalo de tempo entre a morte e a colheita**

Colheita pós-morte (horas)	Nº DE INDIVÍDUOS	%
0 - 12	4	7,3
13 - 24	32	58,2
25 - 48	19	34,5

Quanto ao local anatómico onde foi feita a colheita de sangue, em 49,1% dos casos foi colhido sangue periférico e em 50,9% dos casos foi colhido sangue cardíaco (tabela 2).

**Tabela 2: Distribuição segundo o local de colheita das amostras**

Local da colheita	Nº de indivíduos	%
Periférico	27	49,1
Cardíaco	28	50,9

## 1.2 Parâmetros laboratoriais

A hemoglobina livre foi doseada no soro e em 72,7% das amostras, os valores obtidos foram inferiores ou iguais a 0,5g/dL, sendo que as restantes apresentam valores superiores a 0,5g/dL (tabela 2).

**Tabela 3: Distribuição de acordo com o grau de hemólise**

Hemoglobina livre (g/dL)	n	%
≤ 0,5	40	72,7
> 0,5	15	27,3

Relativamente à concentração de potássio sérico, 10% das amostras apresentam concentrações entre os 10 – 20mEq/L, 50,9% apresentam concentrações entre 20,1 – 30mEq/L e as restantes 38,2% apresentam concentrações superiores a 30mEq/L (tabela 3). Os valores apresentados, como seria de esperar, encontram-se fora do intervalo de referência estabelecido para amostras séricas porque foi feita a colheita em cadáveres.

**Tabela 4: Distribuição segundo a concentração de potássio nas amostras**

Potássio sérico (mEq/L)	n	%
10 – 20	6	10,9
20,1 – 30	28	50,9
>30	21	38,2

Os valores de digoxina foram agrupados em três intervalos de acordo com os valores de referência. Assim, 92,7% das amostras apresentam valores inferiores a 0,8ng/mL, 1,8% valores entre os 0,8 – 2,0ng/mL e 5,5% valores superiores a 2,0ng/mL (tabela 4).

**Tabela 5: Distribuição de acordo com a concentração de digoxina nas amostras**

Digoxina (ng/mL)	n	%
< 0,8	51	92,7
0,8 – 2,0	1	1,8
>2,0	3	5,5

### 1.3 Análise correlacional

Para medir a associação entre duas variáveis, usou-se a correlação de Spearman. Todas as variáveis foram relacionadas individualmente com a determinação da digoxina, e os resultados estão descritos nas tabelas seguintes. (Tabelas 6, 7, 8, 9, 10).

**Tabela 6: Relação da digoxina com a idade**

<b>Idade</b>	<b>Media digoxina</b>	<b>Desvio Padrão</b>
55 – 64	0,16	0,08
65 – 74	0,30	0,50
> 75	0,33	0,59

A correlação entre os valores de digoxina com a idade não foi estatisticamente significativa  $p=0,327$ .

**Tabela 7: Relação da digoxina com o local da colheita**

<b>Tipo de colheita</b>	<b>Media digoxina</b>	<b>Desvio Padrão</b>
Periférico	0,28	0,54
Cardíaco	0,26	0,38

A correlação entre os valores de digoxina com o tipo de colheita não foi estatisticamente significativa  $p=0,941$ .

**Tabela 8: Relação da digoxina com a hora de colheita após a morte**

<b>Hora após Morte</b>	<b>Media digoxina</b>	<b>Desvio Padrão</b>
0 – 12	0,64	0,94
13 – 24	0,29	0,51
24 – 48	0,16	0,08

A correlação entre os valores de digoxina com a hora da colheita após a morte não foi estatisticamente significativa  $p=0,073$ .

**Tabela 9: Relação da digoxina com a determinação de Hemoglobina Livre**

Hemoglobina livre	Media digoxina	Desvio Padrão
≤ 0,5	0,25	0,45
> 0,5	0,33	0,51

A correlação entre os valores de digoxina com a determinação da hemoglobina livre não foi estatisticamente significativa  $p=0,318$ .

**Tabela 10: Relação da digoxina com a concentração de Potássio**

Potássio	Media digoxina	Desvio Padrão
10 – 20	0,15	0,91
20,1 - 30	0,32	0,53
> 30	0,23	0,43

A correlação entre os valores de digoxina com a concentração de potássio não foi estatisticamente significativa  $p=0,858$ .

A avaliação destes resultados não demonstra qualquer correlação significativa ( $p<0,05$ ). Contudo há uma tendência de redução da concentração de digoxina com a hora da colheita após a morte.

Procurou-se avaliar de que forma a hemólise, medida pela hemoglobina livre poderá ter interferência na qualidade das amostras, e desta forma na determinação da digoxina.

Os resultados estão descritos nas tabelas seguintes. (Tabelas 11, 12, 13, 14).

**Tabela 11: Relação da Hemoglobina livre com a hora da colheita após a morte**

Hora após Morte	Media Hb	Desvio Padrão
0 – 12	0,48	0,45
13 – 24	0,43	0,50
24 – 48	0,56	0,54

A correlação entre os valores de Hemoglobina livre com a hora da colheita após a morte não foi estatisticamente significativa  $p=0,521$ .

**Tabela 12: Relação da Hemoglobina livre com o local da colheita**

Local da colheita	Media Hb	Desvio Padrão
Periférico	0,29	0,22
Cardíaco	0,66	0,63

A correlação entre os valores de Hemoglobina livre com o local da colheita foi estatisticamente significativa  $p=0,042$ .

**Tabela 13: Relação da Hemoglobina livre com a idade**

Idade	Media Hb	Desvio Padrão
55 – 64	0,58	0,60
65 – 74	0,60	0,59
> 75	0,32	0,29

A correlação entre os valores de Hemoglobina livre com a idade não foi estatisticamente significativa  $p=0,110$ .

**Tabela 14: Relação da Hemoglobina livre com o Potássio**

Potássio	Media Hb	Desvio Padrão
10 – 20	0,23	0,24
20,1 - 30	0,39	0,49
> 30	0,67	0,54

A correlação entre os valores de Hemoglobina livre com a concentração do potássio não foi estatisticamente significativa  $p=0,055$ .

Existe uma correlação significativa entre a concentração de hemoglobina e o tipo de colheita (periférico ou cardíaco). Observou-se que na colheita periférica o grau de hemólise é menor (tabela 15).

**Tabela 15: Distribuição segundo o local da colheita e o valor de hemoglobina livre**

	Hb $\leq 0.5$	Hb $> 0.5$	N
Colheita Periférico	23	4	27
Colheita Cardíaco	17	11	28

Outras correlações, foram verificadas como:

A correlação entre os valores de potássio com a hora da colheita após morte foi estatisticamente significativa  $p=0,036$ , com uma correlação (0,283), o que indica que os valores mais elevados de potássio estão associados a horas de colheitas mais tardias.

A correlação entre o local da colheita com a concentração de potássio não foi estatisticamente significativo  $p=0.355$ , o que nos indica que o local da colheita não interfere nos valores de concentração de potássio.

A correlação entre a hora de colheita com o local da colheita não foi estatisticamente significativo  $p=0.099$ , o que nos indica que a hora de colheita não interfere com a escolha do local da colheita.

CAPITULO V  
DISCUSSÃO

## DISCUSSÃO

A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) é uma patologia grave, caracterizada por um débito cardíaco inadequado que, segundo estudo efectuado em 2004 pelo Centro de Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem (EPICA), tinha uma prevalência em Portugal de 4.36% sendo que, a 17% destes doentes era prescrita digoxina (Ceia *et al.*, 2004).

A revisão da literatura revela-nos que a digoxina é utilizada em doentes sem indicação, a sua monitorização é inadequada e alguns doentes apresentam digoxinémias subterapêuticas ou tóxicas. (Santos, 2001)

Tendo como base esta informação, este estudo teve como principal objectivo avaliar a relação da intoxicação digítálica com a possível causa de morte súbita, em pessoas com idade igual ou superior a 55 anos.

Para isso, recolheram-se amostras de cadáveres aleatórios com indicação de morte indeterminada, de forma a verificar se existe relação de uma possível intoxicação por digoxina com a possível causa de morte.

À medida que as metodologias analíticas evoluem, a principal questão da toxicologia forense não é saber *o que é*, mas sim *o que isso significa*.

Não basta portanto, identificar a nível das amostras orgânicas, uma substância com relevância toxicológica, mas para além disso, é essencial interpretar adequadamente os resultados obtidos face às variáveis envolvidas.

Os factores que estão envolvidos na pesquisa toxicológica são inúmeros. Por um lado, temos os que são relativos à análise em si, tais como: estado das amostras, método analítico utilizado, o operador, a fiabilidade do método, e um sem número de erros sistemáticos ou fortuitos, passíveis de ocorrer em qualquer actividade de análise química. Por outro lado, temos aqueles factores, que sendo inerentes ao caso analisado, podem contribuir para que os resultados analíticos entrem em contradição com as hipóteses da investigação (como exemplos, a via de absorção do tóxico, o tempo de sobrevida – tempo decorrido entre a ocorrência e a morte – ou o intervalo de tempo até à colheita da

amostra, medidas terapêuticas, de diagnóstico ou de suporte administrativas, sinergia de efeitos devido à associação de tóxicos, e muitas outras dependentes das circunstâncias de cada caso).

A análise dos valores da concentração de digoxina revela que têm tendência a diminuir com o passar das horas após a morte. Esta observação poderá dever-se à degradação cadavérica que começa logo a seguir à morte, o que poderá levar também à degradação da digoxina. Existem outras condições que influenciam a degradação de digoxina no organismo. No que depende da digoxina, temos a composição química, a dose tomada e a solubilidade no organismo. No que depende do indivíduo temos a idade, a massa corporal, se estava em jejum, se possuía alguma doença e se estava subnutrido.

Em doses tóxicas, a digoxina aumenta o tónus simpático cardíaco, resultando numa excitabilidade cardíaca irregular e arritmia, incluindo bloqueio do nóculo AV, taquicardia AV funcional e Ventricular Premature Beats (VPBs). (Page *et al*, 1998)

Os efeitos directos da digoxina no tecido cardíaco são principalmente marcantes em altas doses, que estão relacionadas com a perda de potássio intracelular, resultante da inibição  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. A perda contínua de potássio intracelular para o espaço extracelular reduz o potencial de membrana da célula em repouso, resultando num aumento da automaticidade e do período refractário do nóculo AV e na redução da velocidade de condução cardíaca, que terá como resultado uma falência cardíaca.

A digoxina tem uma taxa de absorção de 70% quando administrada sob a forma de comprimido, mas é quase totalmente absorvida quando administrada sob a forma de concentrado líquido encapsulado. A excreção renal é o principal meio de eliminação da digoxina actualmente conhecido. O tempo de semi-vida no organismo humano é de 24 a 48 horas (com uma média de 35 horas), à excepção dos doentes renais, em que o tempo de semi-vida é maior, por défice na função renal.

Na série estudada, composta por 55 casos de morte indeterminada e a avaliar pelos valores da concentração sérica de digoxina, apenas em 7,3 % dos casos haveria lugar à utilização de digoxina, o que é revelado pela existência de concentrações superiores a 0,8 ng/mL.

Relativamente a estes 7,3% dos casos, apresentaram valores que estão dentro do intervalo considerado terapêutico para a digoxina: 0,8 ng/mL a 2,0 ng/mL. Em nenhum caso houve valores acima dos 2,0 ng/mL. Contudo, há trabalhos que apontam como desejável um intervalo terapêutico situado entre 0,5 ng/mL e 0,9 ng/ml para evitar valores séricos tóxicos, embora possam surgir sintomas de toxicidade com níveis séricos no intervalo terapêutico (Carey, 1998; Herranz, 2007; Juillièrè, 2010).

Também, neste conjunto de casos que serviram de base a este estudo, não foi possível avaliar a função renal e definir se, em alguma situação, havia deterioração da mesma e concomitante alargamento da semi-vida do fármaco.

Apesar desta possível controvérsia, não é muito provável a existência de qualquer situação em que uma potencial situação de intoxicação tenha tido relação com a causa de morte.

Uma constante das amostras estudadas era a presença de hemólise, algo que é expectável, pelo facto de nesta série, não haver qualquer caso de colheita nas primeiras 6 horas. Assim, procurou-se ainda avaliar de que forma alguns parâmetros podiam interferir e determinaram-se os valores de hemoglobina e de potássio.

Contudo, esta diferença no grau de hemólise, não teve qualquer interferência na determinação da concentração de digoxina,  $p=0,318$  (ver tabela 9).

De acordo com os valores observados, verificou-se que na colheita periférica, o grau de hemólise das amostras é menor que na colheita cardíaca. Nas 27 colheitas periféricas apenas 4 (14,8%) apresentaram valores de Hb livre  $> 0,05$  g/dL e na colheita cardíaca, esse valor foi de 11 (39,3%) num total de 28 colheitas. A colheita periférica é menos invasiva, o que poderá estar na razão de estas amostras apresentarem um menor grau de hemólise.

A correlação entre os valores de potássio com a hora da colheita após morte foi estatisticamente significativa ( $p=0,036$ ), o que indica que os valores mais elevados de potássio estão associados a horas de colheitas mais tardias. Esta correlação é justificada pelo processo de morte celular que ocorre logo após a morte. A morte celular é

exponencial com o passar das horas, o que faz com que o potássio seja libertado das células, provocando o aumento nos fluidos orgânicos, como esta descrito na literatura.

Outras variáveis, como o local da colheita, não têm qualquer relação com a concentração sérica do potássio, o que reforça a noção de que é pela morte celular cumulativa ao longo do tempo que aumenta o valor de potássio.

Finalmente, sabendo-se que a hora e o local da colheita são determinantes na definição da qualidade das amostras, demonstrou-se que estas duas variáveis não estão correlacionadas, o que significa que o local de colheita não foi, por exemplo, condicionado pela hora da colheita.

Estas correlações, reforçam que a hemólise nas amostras em estudo está fortemente correlacionada com o tipo de colheitas, sendo a colheita periférica, a melhor forma de obtenção de amostras com menor grau de hemólise e a que permite uma melhor optimização para os estudos toxicológicos.

CAPITULO VI  
CONCLUSÃO

## CONCLUSÃO

No presente estudo determinaram-se os níveis de toxidade de digoxina e avaliou-se a sua relação com a morte súbita em cadáveres de idade igual ou superior a 55 anos, que deram entrada na Delegação do Norte do Instituto Nacional de Medicina Legal (INML).

A percentagem de casos com valores doseáveis de digoxina foi de 7,3%, todos eles situados dentro do intervalo terapêutico de 0,8 ng/mL a 2,0 ng/mL. Dos restantes 92,7 % nenhum apresentou resultados superiores a 0,8 ng/mL. Não haverá, assim, uma relação plausível entre valores de digoxina e causa de morte.

Olhando a estes resultados podemos supor que a digoxina não tem uma relação significativamente positiva ( $p < 0,05$ ) com os casos de morte indeterminada. Não se justificando a realização do doseamento da digoxina em todos os cadáveres, mas sim, apenas nos que tenham informação de terem tomado digoxina ou de ICC. Contudo, fica em aberto num futuro próximo, um novo estudo, em que se possa seleccionar os cadáveres com esta informação específica, durante um período maior, com um número maior de amostras, para aumentar a sua significância.

Neste estudo, verificou-se que na colheita periférica, o grau de hemólise das mostras é menor que na colheita cardíaca. Concluindo-se que a colheita periférica é a melhor forma de obtenção de amostras com menor grau de hemólise e a que permite uma melhor optimização para os estudos toxicológicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTS, B., BRAY, D., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., et al. (2000). *Essential cell biology: an introduction to the molecular biology of the cell*. . New York & London: Garland Publishing, Inc. 1 ed.
- Ali Ahmed, M. M. (2009). Effectiveness of Digoxin in Reducing One-Year Mortality in Chronic Heart Failure in the Digitalis Investigation Group Trial . *The American Journal of Cardiology* , 82-89.
- Aronow, WS. (1994). Echocardiography Should Be Performed in All Elderly Patients with Congestive Heart Failure. *Journal of American Geriatric Society* , 42: 1300-2.
- Ballantyne, B. M. (1993). *General & Applied Toxicology*. Ed. McMillan Press Ltd. .
- Baselt, R., & Cravey, R. (2002). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. Biomedical 6th ed.
- Bresnahan, J. F., & Vliesta, R. E. (1979). Series on pharmacology in practice 3. In *Digitalis glycosides* (pp. 54, 675-684). Mayo Clin Proc.
- Calabuig, J. G. (1999). *Medicina Legal e Toxicologia* . MASSON S. A. 5ª ed.
- Carey CF, L. H. (1998). *The Washington Manual of Medical Therapeutics - 38th Edition*. Philadelphia:: Lippincott Williams & Wilkins.
- Clarke's. (2003). *Analysis of drugs and poisons*. . Vol 1 e 2. Edt. By Anthony Moffat, David Osselton and Brian Widdop.
- De Boer, D., Bosman, I. J., Hidvégi, E., Manzoni, C., Benko, A. A., dos Reys, L. A., et al. (2001). Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic Science International*.
- Direcção-Geral da Saúde. (2007). Divisão de Estatísticas de Saúde. Elementos Estatísticos: Informação Geral: Saúde 2005. *Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas de Saúde. Direcção Geral de Saúde* , 58-60.
- Drinking and Driving: an international good practice manual- WHO -2007*. . (2007). Obtido em 2009, de <http://www.who.int/roadsafety/projects/manuals/alcohol/en/index.html>

- Ceia F, Fonseca C, Morais H, Matias F, Costa C (2004). Epidemiologia da insuficiência cardíaca em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 23: 15-22
- GANONG, W. (2007). O coração como uma bomba. In *Fisiologia Médica* (pp. 22ª edição 505-514). LANGE: Mcgraw-Hill .
- Geronto, J. (2007). Digoxin and Reduction in Mortality and Hospitalization in Geriatric Heart Failure: Importance of Low Doses and Low Serum Concentrations. *National Institutes of Health - A Biol Sci Med Sci.* , 62(3): 323–329.
- GILMAN, G. &. (2006). As bases Farmacológicas da Terapêutica . In L. L. Bruton, J. S. Lazo, & K. L. Parker. Rio de Janeiro: Editora Mc GraW Hill Interamericana do Brasil.
- Haas GJ, Young JB (1999). Inappropriate Use of Digoxin in Elderly: how widespread is the problem and how can it be solved? *Drug Safety*, 20:223-230.
- Hardman, J. G. (2001). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. . Ed. McGraw-Hill, 10ª Ed.
- Ingwall, J. S. (2004). Transgenesis and cardiac energetics: new insights into cardiac metabolism. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* , 37: 613-623.
- Jarreta, M. (1999). *La Prueba del ADN en Medicina Forense*. Madrid: Masson.
- Wei JY (1992). Age and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*, 327: 1735-1739
- Klaassen, C., Amdur, M., & Doull. (2001). Toxicology. The basic science of Poisons. McGRAW-HILL 6th ed.
- Klassen, C. A. (1996). Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. Ed. McGraw-Hill, 5ª Ed.
- Levine, B. (2003). Principles of Forensic Toxicology. AACCC 2nd ed.
- Lopes., C. (1977). *Guia de Perícias Médico-Legais (6ª edição)*. Porto.
- M. Pujal Herranz, D. S. (31 de Maio de 2007). Servicio de Farmacia. Unidad de Toxicología Clínica. Área de Urgencias. *Cartas ao Director . Hospital Clínico. Barcelona* , pp. Vol. 31. N.º 5, pp. 315-324, .

Mano, R. (01 de Novembro de 2006). *Manuais de Cardiologia*. Obtido em 10 de Fevereiro de 2010, de Manuais De Cardiologia - Livro Virtual:

<http://www.manuaisdecardiologia.med.br>

Marroco, J. (2007). *Análise Estatística - Com utilização do SPSS*. Lisboa: 3ª Edição - Edições Sílabo, Lda.

Mckee, P., Castelli, W., & PM, M. (1971). The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *New England Journal of Medicine* , 26; 1441 -1446.

Wang MT, Su CY, Chan AL, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ (2010). Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin–diuretic interactions: a population-based study. *British Journal of Clinical* , 70:258-267.

Mukamal, J. &. (2001). *Alcohols Effects on the Risk for Coronary Heart Disease*. *Alcohol Research and Health: Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 25, 255-261 . Obtido em 2009, de [www.niaaa.nih.gov/publications/arh25-4/255-261.pdf](http://www.niaaa.nih.gov/publications/arh25-4/255-261.pdf)

Murray CJ, L. (1997). *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study* . Boston, Massachusetts, USA: Harvard School of Public Health.

Page, C. P., Curtis, M. J., Sutter, M. C., Walker, M. J., & Hoffman, B. B. (1998). *Farmacologia Integrada*. In *Drogas e o Sistema Cardiovascular* (pp. 170-179). Manole LTDA.

Phipps, W. J., Sands, J. K., & Marek, J. F. (2003). *EERMAGEM MÉDICO-CIRURGICA*. LOURES: LUSOCIÊNCIA - LdaEdições Técnicas e Científicas.

Pinheiro, M. (2008). *M-CSI Criminal*. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa.

Press., A. (1999). *Principles of Forensic Toxicology* . Edt. Barry Levine.

Rakel RE. (1999). *Conn´s Current Therapy 1999*. Philadelphia: WB Saunders.

Pita-Fernández S, Lombardía-Cortiña M, Orozco-Veltran D, Gil-Guillén V (2010). Clinical manifestation so felderly patients with digitalis intoxication in the emergency department. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, in press

Santos, R. M. (2001;). Utilização de Digitálicos em Medicina Geral e Familiar. *Revista Portuguesa Clinica Geral* , 17:287-93.

Stanaszek, R., & Zuba, D. (2006). A new designer drug that is still a legal substance. *Problems of Forensic Sciences - 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP) –*.

Stuar, H. J., & Jon, J. N. (2000). *Forensic Science*. Florida: Taylors & Francis 2ª Edição.

Surawicz, B., & Mortelmans, S. (1969). *Factors affecting individual tolerance to digitallis*. New York: Grune and Stratton.

Juillière Y, Selton-Suty C (2010). Digoxin therapy: A persisting interest despite contrary winds. *Archives of Cardiovascular Disease*, 103:281-284

Young, D.S. (2000) *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 5 Edição AACC