

## **DIGOXINA: MECANISMO DE AÇÃO, TRATAMENTO, EFEITOS ADVERSOS E A IMPORTÂNCIA NA QUALIDADE DE SUA MANIPULAÇÃO**

Dennis Rodolfo Machado de Lima

Neusa Cristina Teodoro Santana Costa

Orientadora: Prof. M.Sc. Laís Carneiro Naziasene Lima Marreto

### **RESUMO**

A insuficiência cardíaca (IC) é uma patologia grave e com apresentação crônica que possui alteração na função de bombeamento de sangue do coração. Diversas são as causas para a aparição da doença, como aterosclerose, hipertensão arterial, doenças pulmonares, e hipotireoidismo, além disso, idosos por serem indivíduos com apresentação de diversas patologias, se torna um grupo de risco para o desenvolvimento da IC. Um dos fármacos amplamente utilizados para a IC é a digoxina, originada da planta dedaleira. Este fármaco desempenha importantes efeitos no coração, porém apresenta estreita janela terapêutica o que pode induzir toxicidade, sendo necessário cuidados na utilização desse fármaco. O objetivo do trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico referente ao fármaco digoxina. Foram utilizados os seguintes descritores para a pesquisa: digitálicos, controle de qualidade magistral, patologias cardíacas, digoxina, efeitos colaterais de fármacos com estreita janela terapêutica, parâmetros. Foi possível observar, que apesar da estreita janela terapêutica, a digoxina pode ser manipulada de forma segura. Nesse contexto, o farmacêutico desempenha importante papel na orientação da forma de utilização desses fármacos e no processo de controle de qualidade na manipulação destes fármacos.

Palavras-chave: digoxina, intoxicação, insuficiência cardíaca, manipulação

**ABSTRACT**

Heart failure (HF) is a severe and chronic pathology that presented change in the function of pumping blood from the heart. There are several causes for the appearance of the disease, such as atherosclerosis, hypertension, lung disease, hypothyroidism and the elderly are individuals with presentation of various diseases, becomes a risk group for the development of HF. One of the drugs widely used for the HF is digoxin, originated from the foxglove plant. This drug plays important effects on the heart, but has a narrow therapeutic window which may induce toxicity, requiring care in the use of these drugs. The objective of this stud was to conduct a literature related to the drug digoxin. The following parameters were used for research: digitalis, masterful quality control, heart disease, digoxin, side effects of drugs with narrow therapeutic window. It was observed that despite the narrow therapeutic window, digoxin can be handled safely. In this context, the pharmacist plays an important role in guiding the manner of use of these drugs and in the process of quality control in the handling of these drugs.

Keywords: digoxin intoxication, heart failure, manipulation

## 1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC), também denominada insuficiência cardíaca congestiva, é uma patologia grave de acometimento crônico ou descompensado que apresenta o coração incapaz de exercer o bombeamento de sangue de forma efetiva para o corpo (HUNT et al., 2005). A apresentação do débito cardíaco inadequado, não disponibiliza o oxigênio necessário para o desempenho de todas as funções vitais, podendo considerar esta patologia, como uma das causas mais comuns de morte. Atualmente é um importante problema de saúde pública com prevalência e incidência elevada em todo o mundo (Direção-Geral da Saúde, 2007).

De acordo com dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), foi observada uma redução do número de internações e de óbitos do início de 2011 até janeiro de 2014. Apesar destes índices terem apresentado este decréscimo, a IC ainda possui valores elevados desses parâmetros, assim como taxa de mortalidade alta, que varia de 8,5 a 9,5% como observado no quadro 1.

**Quadro 1.** Insuficiência cardíaca em hospitais públicos brasileiros do Sistema Único de Saúde.

	Mês e ano			
	Jan 2011	Jan 2012	Jan 2013	Jan 2014
<b>Número de internações</b>	21 570	20 737	19 490	18 770
<b>Número de óbitos</b>	2 003	1 809	1 832	1 704
<b>Taxa de mortalidade (%)</b>	9,29	8,72	9,40	9,08

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) (BRASIL, 2014).

A digoxina é amplamente prescrita para o tratamento da insuficiência cardíaca e arritmia atrial há mais de 200 anos (FIGUEIREDO & MACHADO, 2010; AHLE et al., 2011). Este fármaco é da classe dos glicosídeos cardíacos

ou digitálicos, originado da planta *Digitalis purpuria* com denominação popular de dedaleira (RANG et al., 2007).

Inicialmente, a dedaleira foi utilizada por Withering para o tratamento da patologia hidropisia, que é o acúmulo anormal de líquidos nas cavidades e tecidos do corpo, mas sem estabelecer relação inicial, como hoje é proposto, entre a presença de IC e a apresentação da patologia hidropisia (ELDIN & DUNFORD, 2001).

Os fármacos da classe dos digitálicos desempenham importantes efeitos no coração, como o aumento da força de contração cardíaca e modificação do funcionamento do sistema de condução de estímulos elétricos. No entanto, seus efeitos colaterais são frequentes, em consequência da dose terapêutica eficaz de contração cardíaca apresentar-se próxima ao nível tóxico ao organismo, ou seja, apresentam uma estreita janela terapêutica (PERDIGÃO, 2013).

A taxa de entrada em emergência hospitalar em consequência de intoxicação por digoxina apresentou-se constante entre os anos 2005 e 2010 com estimativa de mais de 5 mil casos por ano, sendo que destes pacientes, mais de três quartos apresentam casos mais graves de intoxicação e acabam sendo hospitalizados (SEE et al., 2014).

Os sintomas de toxicidade incluem cefaléia, anorexia, náuseas, vômitos, alterações visuais e desorientação mental. Os efeitos cardíacos de intoxicação são decorrentes da ação exercida sobre o sistema de condução de impulsos e são agravados pela diminuição dos níveis de potássio (hipopotassemia), decorrente do uso de diuréticos, em geral, ocorre diminuição ou irregularidade na frequência cardíaca. Qualquer sinal de intoxicação é indicado a suspensão imediata do fármaco, seguida de uma investigação da causa predisponente ao aumento dos níveis do fármaco no sangue (NETO et al. 2007).

A intoxicação digitálica possui grande prevalência em idosos devido à diminuição da massa muscular que reduz o volume de distribuição da droga. Esses efeitos também são prevalentes em pacientes com patologia renal, pois cerca de 70% da digoxina é eliminada por essa via de excreção. Além destes, também incluem indivíduos em hemodiálise, com apresentação de hipotireoidismo, infarto agudo do miocárdio, hipocalcemia e alterações eletrolíticas (ROCHA et al., 2006; FIGUEIREDO & MACHADO, 2010).

Cabe ao farmacêutico esclarecer ao paciente sobre a importância do tratamento correto com esse fármaco, influenciando de forma direta na adesão e conseqüentemente no sucesso da terapêutica (PEREIRA & FREITAS, 2008). Além disso, esse profissional desempenha papel determinante na qualidade da manipulação desses medicamentos, visto que um mínimo aumento na concentração pode acarretar em sérios prejuízos devido a estreita janela terapêutica desses fármacos (ROMBALDI, GALVÃO, GEZZANA, 2005).

Devido às características dos digitálicos, o controle de qualidade na manipulação desses medicamentos é essencial. A garantia da qualidade tem como objetivo verificar, afirmar conformidade das matérias-primas e embalagens, tudo para assegurar a eficácia do produto final e assim, evitar os possíveis efeitos colaterais (GIL, 2007). Nesse contexto, tem-se como legislação a RDC 67 de outubro de 2007, que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulações de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácia que apresentam normas específicas para controle de qualidade desses fármacos (BRASIL, 2007).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Este trabalho teve como objetivo fazer levantamento de dados referente ao fármaco digoxina.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Averiguar o grupo de pacientes que utilizam esses fármacos;
- Explicar mecanismo de ação e interações medicamentosas;
- Definir o papel do farmacêutico na manipulação e orientação aos pacientes;
- Analisar quais são as possíveis consequências nos erros de manipulação desses fármacos;
- Verificar principais pontos de controle de qualidade da manipulação desses fármacos mediante legislação.

### 3 JUSTIFICATIVA

A IC é uma patologia grave que apresenta elevado número de internações e taxa de mortalidade no Brasil. Juntamente com a elevada prevalência desta doença, existem as prescrições de medicamentos para o tratamento da mesma, sendo a digoxina o fármaco que apresenta o maior número de indicações. Apesar dos benefícios exercidos nas células cardíacas por esse fármaco, em consequência da estreita janela terapêutica, pode apresentar graves efeitos colaterais.

Com isso, deve-se dar ênfase no papel do farmacêutico no processo de manipulação, visto que é o responsável pela garantia de qualidade dentro da farmácia magistral. Além disso, a orientação direta e clara ao paciente, torna possível a adesão terapêutica e exclui a possibilidade de intoxicação por administração incorreta.

#### **4 METODOLOGIA**

O estudo constituiu-se de uma revisão bibliográfica com caráter descritivo e explicativo realizada no período de fevereiro a abril de 2014. Os dados apresentados neste trabalho foram obtidos de livros e produções científicas a partir dos seguintes indexadores: Scielo, Google Acadêmico, Pubmed e Science Direct.

Os critérios de inclusão foram publicações realizadas entre 2004 e 2014 na língua portuguesa e inglesa. Os critérios de exclusão foram artigos com mais de dez anos de publicação, com raras exceções, ou que não atendessem aos objetivos do estudo.

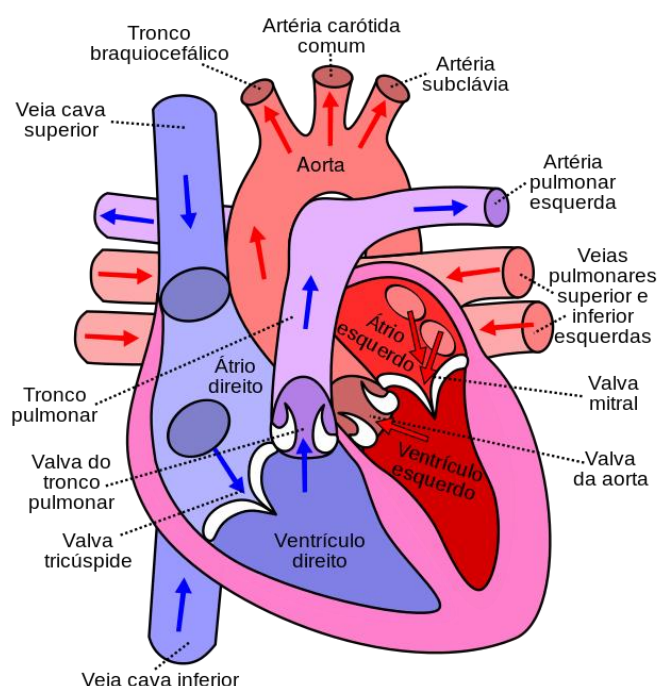
Os descritores utilizados para identificar os dados obtidos no estudo foram: digitálicos, controle de qualidade magistral, patologias cardíacas, digoxina, efeitos colaterais de fármacos com estreita janela terapêutica, parâmetros para uma boa manipulação, assistência farmacêutica prescrição segura de medicamentos, papel da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca, efeitos da digoxina.



## 5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 5.1 O QUE É INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E GRUPO DE PACIENTES

O coração é um órgão de musculatura lisa que apresenta-se, de maneira simplificada, dividido em duas partes, a direita e a esquerda (figura 1) com função de bombeamento do sangue para todo o corpo. Quando existe falha nessa função como bomba, a patologia é denominada como insuficiência cardíaca (VON EYE, 2008).



**Figura 1.** Divisão simplificada do coração em direito (azul) e esquerdo (vermelho) e apresentação detalhada dos componentes deste órgão. Fonte: VON EYE, (2008).

Dentre as possíveis causas dessa patologia, têm-se como principal as doenças que interferem na contração cardíaca, como doença aterosclerótica, que é a apresentação de placas de ateroma, de cunho genético e associado com vários fatores como concentração sanguínea aumentada de colesterol LDL, tabagismo e sedentarismo. Além disso, doenças que exigem uma função aumentada do músculo do coração como hipertensão arterial, doenças pulmonares e doenças que aumentam o fluxo sanguíneo como hipertireoidismo, anemia severa e doenças congênitas do coração (VON EYE, 2008).

Atualmente, a IC é um importante problema de saúde pública, principalmente no grupo de indivíduos com idade superior a 60 anos. Estes pacientes se enquadram como grupo de risco, em consequência das várias patologias associadas que geralmente apresentam, e assim, propiciam o desenvolvimento da IC (DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE, 2007).

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, vômitos, dor abdominal, diarreia, anorexia) e gerais (tonturas, cefaleias, fadiga) (GERONTO, 2007).

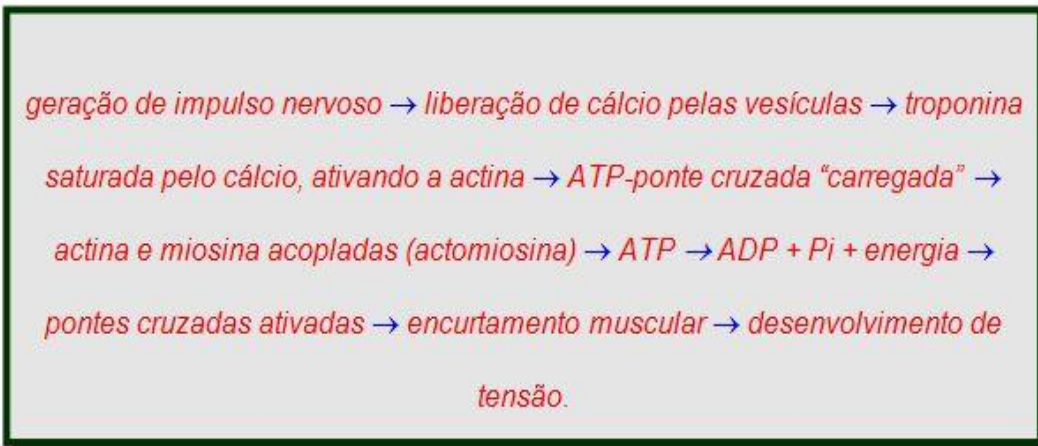
## 5.2 MECANISMO DE AÇÃO

Os digitálicos constituem um grupo de fármacos utilizados no tratamento de doenças do coração, como a IC. Os fármacos mais conhecidos do grupo são a digoxina, ouabaina, digitoxina e metildigoxina, sendo a digoxina o fármaco mais prescrito devido à sua existência nos tecidos da planta dedaleira (GILMAN, 2006).

A digoxina aumenta a contratilidade do miocárdio por ação direta. Este efeito é proporcional à dose na faixa mais baixa de concentração e algum efeito é alcançado mesmo com doses bastante baixas. O efeito ocorre até com o miocárdio normal, embora neste caso não apresente nenhum benefício fisiológico. A ação primária da digoxina é, especificamente, inibir a adenosina trifosfatase, e desta maneira, a atividade de troca da bomba sódio/potássio (RANG et al., 2007).

O processo de contração muscular baseia-se na teoria do deslizamento dos filamentos do sarcômero. Cinco fases podem ser delineadas em relação aos eventos mecânicos e fisiológicos deste processo (quadro 2): repouso, excitação-junção, contração, restauração e relaxamento (Antunes Neto, 1998; Fox et al., 1991; Neto & Vilarta, 2012).

**Quadro 2.** Sequência dos eventos excitação-contração do músculo.



Fonte: Neto & Vilarta, 2012

Esta distribuição iônica alterada na membrana resulta em um efluxo aumentado dos íons cálcio e, assim, um aumento na disponibilidade de cálcio no tempo do par excitação-contração (RANG et al., 2007).

A digoxina pode ser administrada oralmente ou por via parenteral e possui início de atividade rápido (45 minutos após a administração oral e 15 minutos após uma injeção endovenosa), além de uma meia-vida relativamente curta (cerca de 36 horas) (RANG et al., 2007).

A taxa de absorção da digoxina é 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 o restante na musculatura esquelética, sendo a excreção renal o principal meio de eliminação da digoxina (HERRANZ, 2007; JUILLIÈRE & SELTON-SUTY, 2010).

A digoxina, têm um tempo de vida no organismo humano de 24 a 48 horas (com uma média de 35 horas), com exceção os doentes renais, em que o tempo de vida é maior, por terem debilidade no órgão responsável pela excreção (HERRANZ, 2007; JUILLIÈRE & SELTON-SUTY, 2010).

### 5.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A digoxina tem uma janela terapêutica estreita e, conseqüentemente, é necessário assegurar níveis terapêuticos de 0,8-2,0ng/mL, sendo que, o intervalo terapêutico ideal deve ser entre 0,5 e 0,9ng/mL para evitar valores séricos tóxicos (HERRANZ, 2007; JUILLIÈRE & SELTON-SUTY, 2010).

A digoxina pode ter sua concentração aumentada por diversos fármacos como alprazolam, amiodarona, atorvastatina, ciclosporina, claritromicina, difenoxilato, eritromicina, espirinolactona e flecainida. Além da interação medicamentosa com apresentação da toxicidade, esses fármacos podem ter a ação diminuída por antiácidos, adsorventes antidiarréicos, colestiramina, coléctico, sulfasalazina, albuterol, medicamentos contra câncer ou radioterapia, metoclopramida, neomicina oral e betabloqueadores (quadro 3), assim como algumas patologias também podem interferir na ação farmacológica do fármaco digoxina (BERGAMACHI et al., 2007).

**Quadro 3.** Efeito da coadministração de drogas ou presença de patologias associadas sobre a farmacocinética dos glicosídeos cardíacos.

Agente	Consequência	Mecanismo provável
Sulfasalazina Caulim-Pectina Antiácidos Neomicina Doença celíaca Síndrome do cólon curto Enterite actínica	Diminuição do efeito da digoxina	Diminuição da absorção gastrointestinal
Anfotericina B Corticoidoesteróides Alguns diuréticos		
Simpatomiméticos e doenças cardíacas isquêmicas	Toxicidade glicosídica aumentada	Tendência maior a arritmogênese
Fenobarbital Difenil-hidantoína Fenilbutazona	Meia vida diminuída da digoxina	Indução de enzimas microsossomais metabolizadoras de drogas; deslocamento da albumina
Hipertireoidismo		Depuração renal aumentada
Colestiramina Colestipol		Interrupção da circulação enterohepática da digoxina
Hipotireoidismo Quinidina	Meia vida aumentada da digoxina	Depuração renal diminuída

Fonte: CRAIG & STITZEL, 1986.

#### 5.4 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO AOS PACIENTES

Cabe à assistência farmacêutica, ações e serviços relacionados com o medicamento, destinados a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade. Este trabalho envolve o abastecimento e medicamentos em todas e em cada uma das etapas construtivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e a avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos (PEREIRA & FREITAS, 2009).

O farmacêutico tem o papel de proporcionar um ou mais medicamentos a um paciente, geralmente como resposta à apresentação de uma receita elaborada por um profissional autorizado. Nesse ato, o farmacêutico informa e orienta o paciente sobre o uso adequado do medicamento. São elementos muito importantes da orientação, entre outros, a ênfase no cumprimento da dosagem, a influência dos alimentos, a interação com outros medicamentos, o reconhecimento de reações adversas potenciais e as condições de conservação dos produtos. (Brasil,2004).

É de essencial importância que o profissional saiba as características do paciente (necessidades, idade, funções da medicação), da doença (crônica, aguda ou ambas), da posologia, modo e do tempo de utilização. Com este conhecimento, o farmacêutico desempenha uma conduta ética que, com certeza, reduz a possibilidade de risco de interações medicamentosas (MOURA & REYES, 2002).

Além disso, o farmacêutico deve ter como objetivo a saúde do paciente a partir da orientação para as modificações no estilo de vida como exercício físico, diminuir a ingestão de sal, eliminar o tabagismo, minimizar o consumo de álcool, manter boa nutrição básica com incentivo à busca de peso ideal sempre buscando uma atitude positiva (HESS, 2002).

#### 5.5 POSSÍVEIS CONSEQUÊNCIAS NOS ERROS DE MANIPULAÇÃO DESSES FÁRMACOS

As reações adversas mais frequentes dos digitálicos, em sua maioria representam a chamada "intoxicação digitálica", apresentando anorexia,

náuseas e vômitos, dor abdominal, diarreia, astenia, bradicardia, turvação visual ou outras alterações visuais (para o paciente os objetos parecem mais brilhantes do que realmente são e/ou objetos verdes podem parecer quase brancos), confusão mental e cefaléia. Arritmias cardíacas devem ser, prontamente, diagnosticadas durante a terapia digitálica, pois geralmente representam os primeiros sinais de intoxicação digitálica (HESS, 2002).

Sinais e sintomas relacionados a intoxicação pela digoxina se tornam mais frequentes com níveis acima de 2,0 ng/mL. Entretanto, para decidir sobre quais sintomas estão relacionados a digoxina, fatores importantes devem ser considerados como o estado clínico do paciente, os níveis de eletrólitos séricos e a função da tireoide (KATZUNG, 2003).

Nos casos em que tenham sido administrados glicosídeos nas duas semanas precedentes, devem ser reconsideradas as recomendações para as doses iniciais, e aconselha-se uma redução da dose. As recomendações de doses devem ser igualmente reconsideradas se os pacientes forem idosos ou apresentarem outras razões para que o clearance renal seja reduzido para a Digoxina, como por exemplo, doença renal ou comprometimento da função renal secundário à doença cardiovascular. A eliminação reduzida nestes casos impõe uma redução tanto nas doses iniciais como nas de manutenção. (RANG, et al, 2007).

A administração de digoxina a pacientes com doença da tireoide requer cuidado. As doses iniciais e de manutenção de Digoxina devem ser reduzidas quando a função da tireoide estiver abaixo do normal. No hipertireoidismo há certa resistência à Digoxina e pode ser necessário um aumento da dose. Durante o tratamento de tireotoxicose, assim que esta esteja sob controle deve-se reduzir a dose (ZANNI, OGA, 1994)

## 5.6 CONTROLE DE QUALIDADE DA MANIPULAÇÃO MEDIANTE LEGISLAÇÃO

Apesar da estreita janela terapêutica da digoxina, as farmácias de magistrais podem manipular medicamentos com este fármaco e para que haja o controle da manipulação tem-se a RDC nº 33 da AVISA, de 19 de abril de 2000 que estabelece que a farmácia deve dispor de laboratório de controle de

qualidade capacitado para realização de diversas análises de controle em processo e da preparação manipulada. Dentre as análises, apresentam-se peso médio e teor de ativo, sendo que qualquer alteração nestes parâmetros há interferência direta na composição do princípio ativo ou na eficiência da forma farmacêutica (GIL, E.S. 2007).

Testes de controle de qualidade foram realizados com cápsulas de digoxinas produzidas em farmácia de manipulação (0,25 mg) e comparadas com comprimidos produzidos a nível industrial de mesma dosagem. Nas análises das características visuais, identificação, peso médio, doseamento e a uniformidade de conteúdo foram observados que não houve diferença entre os dois produtos, assegurando assim, que uma farmácia de manipulação, desde que apresente rigoroso controle de qualidade, não representa risco para que haja intoxicação por fármacos digitálicos que são manipulados (GIL, 2007).

A farmácia deve assegurar a qualidade microbiológica, química e física de todos os produtos reembalados, reconstituídos, diluídos, adicionados, misturados ou de alguma maneira manuseados antes da sua dispensação. É indispensável o acompanhamento e o controle de todo o processo de obtenção das preparações magistrais e oficinais, devidamente documentado, para garantir o atendimento das especificações estabelecidas para o produto, e conseqüentemente, um produto com qualidade ao paciente. Devem-se utilizar os lotes de matérias-primas de maior uniformidade e melhor grau de pureza, e esses padrões devem ser conferidos regularmente (GIL, 2007).

Todos os padrões de referências dos fármacos, que são utilizados nas análises de teor dos fármacos, devem ser guardados e utilizados de maneira que não tenham sua qualidade afetada. Os rótulos dos padrões de referências e documentos que os acompanham devem indicar a concentração, a data de fabricação e prazo de validade, a data em que o lacre foi aberto e as condições de armazenamentos, quando necessário (GIL, E.S. 2007).

Os equipamentos, vidrarias, reagentes e demais utensílios empregados no laboratório de controle de qualidade devem ser adequados aos procedimentos de análises previstos e em número suficientes ao volume das operações. Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações a serem realizadas (GIL, 2007).

Todos os equipamentos devem ser periodicamente verificados e calibrados, conforme procedimentos e especificações escritas, mantendo-se os registros dessas operações e uma etiqueta com data referente a última calibração afixada no equipamento. As calibrações devem ser executadas por pessoal capacitado, utilizando padrões rastreáveis à rede brasileira de calibração e procedimentos reconhecidos oficialmente, no mínimo uma vez ao ano ou, em função da frequência de uso do equipamento e dos registros das verificações dos mesmos (GIL, 2007).



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o levantamento de dados a respeito dos fármacos digitálicos que são utilizados para alterações cardíacas como IC, ficou evidente que estes fármacos devem ser manuseados com cuidado, utilizando as doses atualmente recomendadas e com as precauções necessárias. Nesse contexto, o farmacêutico desempenha importante papel na orientação da forma de utilização desses fármacos, deixando os pacientes em alerta das possíveis interações medicamentosas. Além disso, foi possível observar que, apesar da estreita janela terapêutica, a digoxina pode ser utilizada a partir de fármacos manipulados, desde que haja um criterioso controle de qualidade dos processos e dos constituintes da formulação farmacêutica. Com isso, podemos definir como importante papel no controle de intoxicação pela digoxina utilizada em formas farmacêuticas manipuladas, a constante verificação por órgãos competentes, do controle de qualidade de farmácias que apresentam a autorização para manipulação destes fármacos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHLE, M.; PATEL, C.; GIUGLIANO, R.P. **Digoxin: clinical highlights: a review of digoxin and its use in contemporary medicine.** Crit Pathw Cardiol. 10(2): 93-98, 2011.
- BERGAMASCHI, C. C.; MONTAN, F. M.; COGO, K.; FRANCO, N. C. G.; GROppo, C. F.; VOLPATO, C. M.; ANDRADE, D. E.; ROSALEN, L. P. **Interação medicamentosa: analgésicas, antiinflamatórios e antibióticos.** 7(2), 2007.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 67, de 8 de outubro de 2007.** Dispõe sobre boas práticas de manipulação e preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de outubro de 2007, Seção 1.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 33 de ANVISA, de 19 de abril de 2000 (**revogada por RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006**).
- BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de Saúde. **Epidemiológicas e Morbidade.** <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Política nacional de medicamentos 2004. **Resolução nº 338 de 06 de maio de 2004.** Que aprova a política nacional de assistência farmacêutica. Brasília; 2004.
- CRAIG, R. C.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna.** 1ª Ed. São Paulo: Roca, 1986.
- DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE. **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, 2007.
- ELDIN, S. & DUNFORD, A. **Fitoterapia na atenção primária à saúde.** Malone, São Paulo, 2001.

- FIGUEIREDO, E.L.; MACHADO, F.P. **Os papéis da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca; Uma revisão geral.** *Insuficiência Cardíaca.* 5(2): 72-78, 2010
- GERONTO, J.. **Digoxin and Reduction in Mortality and Hospitalization in Geriatric Heart Failure: Importance of Low Doses and Low Serum Concentrations.** *A Biol Sci Med Sci.* 62(3): 323–329, 2007.
- GIL, E.S. **Controle Físico-químico de qualidade de medicamentos.** 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.
- GILMAN, G. **As bases Farmacológicas da Terapêutica.** Rio de Janeiro: Editora Mc GraW Hill Interamericana do Brasil, 2006.
- HERRANZ, M. P. **Servicio de Farmacia. Unidad de Toxicología Clínica.** Área de Urgencias. *Cartas ao Director. Hospital Clínico. Barcelona.* 31(5): 315-324, 2007.
- HESS, M. **Doenças cardíacas, primeiros cuidados.** 1ª Ed. São Paulo: Manole, 2002.
- JUILLIERÈ, Y.; SELTON-SUTY, C. **Digoxin therapy: A persisting interest despite contrary winds.** *Archives of Cardiovascular Disease,* 103: 281-284, 2010.
- KATZUNG, B, G,; **Farmacologia Básica & Clínica.** 8ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan S.A. 2003
- MOURA, L. R. M.; REYES, G. F. **Interação fármaco-nutriente: uma revisão drug- nutrient interaction: a review.** *Pev. Nutr.* 15 (2), 2002.
- NETO, J. M. F. A. & VILARTA, R. **O papel do cálcio nos eventos de contração e desencadeamento de lesões musculares.** *Revista Digital.* Buenos Aires. 17(169), 2012.
- NETO, C.; TEIXEIRA, C.; MEDEIROS, R.; FERNANDES, A. P. **Intoxicação com digoxina.** *Sociedade Portuguesa de Pediatria.* 21: 197-199, 2007.
- PERDIGÃO, C. **Gestão do risco dos medicamentos; Toxicidade da digoxina.** *Revista Factores de Risco.* 23: 63-64, 2013.

- PEREIRA, L.R.L.; FREITAS, O. **A evolução da atenção farmacêutica e a perspectiva para o Brasil.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 44(4): 601-612, 2009.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Farmacologia.** 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- ROCHA, R. M.; FERREIRA, A. G. M.; GOUVEA, E. P.; BITTENCOURT. M. I.; ALBUQUERQUE, D. C. **Revigorando os Digitálicos.** Revista da Socerj. 34, 2006.
- ROMBALDI, A.R.; GALVÃO, A.L.C.; GREZZANA, G.B. **Digitálicos e antiarrítmicos no ciclo gravídico-puerperal.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. 5: 1-3, 2005.
- SEE, I.; SHEHAB, N.; KEGLER, S.R.; LASKAR, S.R.; BUDNITZ, D.S. **Emergency department visits and hospitalizations for digoxin toxicity: United States, 2005 to 2010.** Circ Heart Fail. 7(1): 28-34, 2014.
- VON EYE, G. **Insuficiência cardíaca.** Disponível em: <http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?265#ixzz32IEWiZAT>, 2008.
- ZANNI, C, A,; OGA, S,; **Farmacologia aplicada** 5ª Ed. São Paulo: Atheneu, 1994.