

Digitálicos e Anestesia

José Maria Couto da Silva, EA [¶] & Zairo Eira Garcia Vieira, EA [§]

Silva J M C, Vieira Z E G — Digitálicos e Anestesia. Rev Bras Anest 30: 6: 455 - 462, 1980

Os autores apresentam as principais características químicas que interferem na farmacocinética dos digitálicos. Discutem o mecanismo de ação de tais drogas nas microestruturas celulares da fibra cardíaca, bem como o seu modo de ação nas estruturas anatomo funcionais do coração. Comentam as principais indicações terapêuticas dos digitálicos, condenando seu uso desordenado e abusivo. Finalmente, mostram as possíveis interações com as drogas da prática diária do anestesista, como os barbitúricos, os narcóticos, os benzodiazepínicos, os agentes inalatórios e os relaxantes musculares. Como em toda anestesia, a observação dos detalhes de cada caso ajudará ao anestesista na escolha da melhor técnica para o seu paciente.

Unitermos: INTERAÇÃO DE DROGAS: anestésicos, digitálicos.

A HABILIDADE de alterar a função cardiovascular é a principal ação farmacológica de um grande número de drogas, dentre elas os digitálicos. O conhecimento de tais drogas pelo anestesista se prende ao fato de que, diante de um paciente parcial ou totalmente digitalizado, aquele deverá saber como agir da melhor maneira a fim de evitar maiores problemas para o paciente, especialmente com relação à interação de drogas.

Um enfermo completamente digitalizado já recebeu cerca de 60% da dose tóxica. Sinais ou sintomas iniciais de toxicidade surgem com 50% da dose letal. A intoxicação digitalica ocorre em cerca de 20% dos pacientes digitalizados, com uma mortalidade comprovada de 39%⁹.

Esta revisão tem como objetivo atualizar a farmacologia e a farmacocinética dos digitálicos, com enfoque especial aos problemas provenientes da interação com outras drogas, na prática anesthesiológica e nas medidas de prevenção disponíveis ao anesthesiologista.

[¶] Professor Colaborador de Anestesiologia, Departamento de Medicina Complementar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, DF

[§] Professor Titular de Anestesiologia, Departamento de Medicina Complementar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, DF

Correspondência para José Maria Couto da Silva, SQS 210 Bloco A apto 403 - 70273 - Brasília, DF

Recebido em 1 de fevereiro de 1980

Aceito para publicação em 10 de julho de 1980

© 1980, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

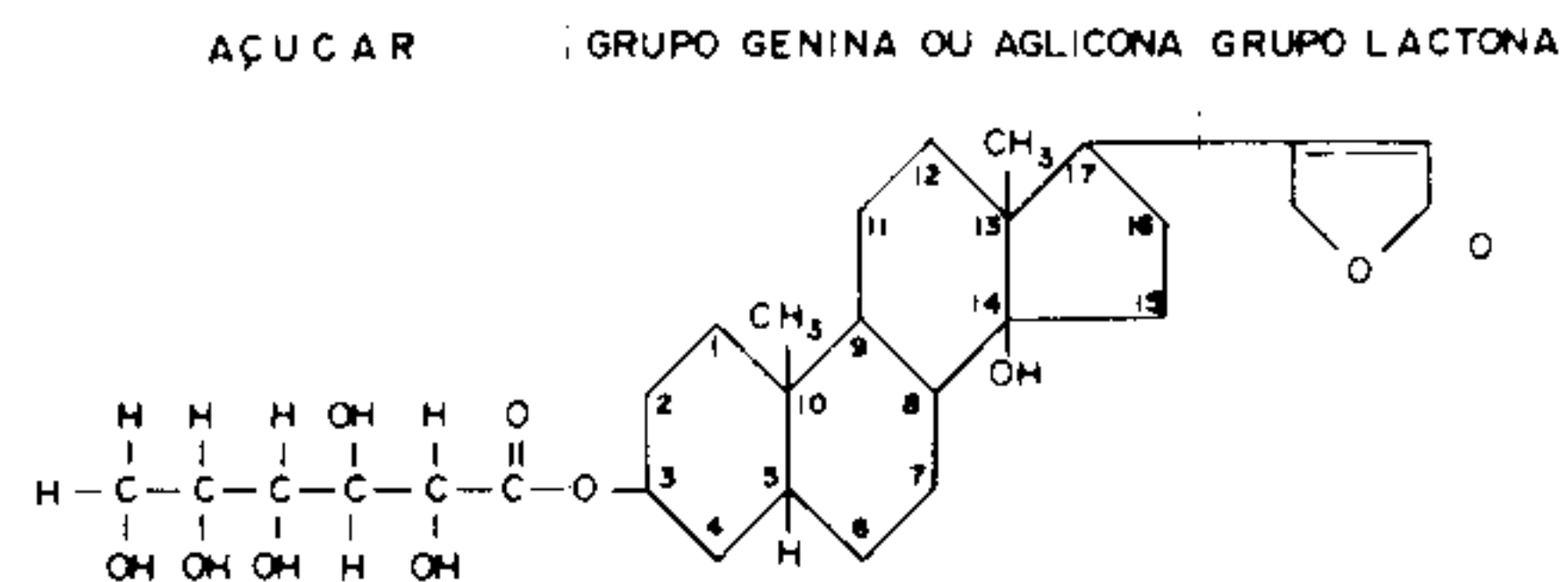
HISTÓRICO

Os extratos de plantas contendo glicosídeos foram usados por nativos de diferentes partes do mundo, como veneno para suas flechas, desde tempos imemoriais. Em 1542, Fuchsius classificou a planta botanicamente e deu-lhe o nome *digitalis purpurea*. Em 1799, John Ferriar atribuiu à digital uma ação primária no coração. Nos últimos 60 anos, os digitálicos foram melhor estudados, coincidentemente à explosão científica do século XX^{1, 2}.

QUÍMICA

Os digitálicos modernos são drogas sintéticas e semi-sintéticas, embora ainda existam aqueles extraídos de vegetais. Há mais de 200 glicosídeos na natureza.

A molécula dos digitálicos é formada por um núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno - semelhante aos esteróides e sais biliares, um anel lactona insaturado e uma ou mais moléculas de açúcar (daí o nome glicosídeo), que variam de acordo com a origem da droga (Figura 1). O acoplamento do anel lactona insaturado ao núcleo fenantrênico se dá ao nível de C₁₇, formando o grupo genino ou aglicona; esta porção da molécula é responsável pela atividade cardiotônica da droga^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}. O anel lactona é pentagonal, nos tipos *digitalis* e *estofantus*, ou hexagonal, nos tipos *cila* e no veneno de sapo⁷. Na posição 3 do grupo aglicona, prende-se um açúcar com número variável de moléculas. O tipo do açúcar confere a cada digitálico suas características de solubilidade aquosa, penetrabilidade celular e potência^{4, 5, 6, 7, 8}. Grupos metil, hidroxil e aldeídos, em posições específicas no grupo básico (genina), alteram ligeiramente a farmacocinética da droga^{1, 2, 8}. A tabela I esquematiza a origem, o glicosídeo precursor, o grupo genino e o açúcar dos glicosídeos mais comumente encontrados na natureza.



Fórmula esquemática da molécula dos glicosídeos cardíacos: (Baseado em Kuschinski e Lullmann, 1969).

TABELA I – Origem botânica e componentes químicos dos glicosídeos cardíacos. (Baseado em Goodman e Gilman, 1975).

	DIGITOXINA	DIGOXINA	LANATOSÍDIO C	OUABAINA
VIA DE ADMINISTRAÇÃO	ORAL E PARENTERAL	ORAL E PARENTERAL	I.V.	I.V.
ABSORÇÃO GASTROINTESTINAL	90 - 100%	60 - 85%	MÍNIMA	MÍNIMA
INÍCIO DA AÇÃO	1/2 - 2 horas	15 - 30 min	10 - 30 min	5 - 10 min
EFEITO MÁXIMO	4 - 12 horas	1 - 5 horas	1 - 2 horas	1/2 - 2 horas
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA ng/ml				
TERAPEUTICA	14 - 26	0,8 - 1,6		
TÓXICA	K 34	K 2,4		
MÉDIA DE VIDA PLASMÁTICA	5 - 7 dias	36 horas	36 horas	21 horas
METABOLISMO	HEPÁTICO			
VIDA DE ELIMINAÇÃO	RINS/INTEST	RENAL	RENAL	RENAL
DOSE DE DIGITALIZAÇÃO TOTAL				
ORAL	1,2 - 1,6 mg	2,0 - 3,0 mg		
I. V.	1,2 - 1,6 mg	0,75 - 1,5 mg	1,2 - 1,6 mg	0,25 - 0,5 mg
DOSE MANUT DIÁRIA	0,05 - 0,2 mg	0,25 - 0,75 mg		

FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO

As técnicas empregadas para o estudo da farmacocinética dos digitálicos utilizam métodos competitivos de ligação às proteínas, a saber o deslocamento enzimático isotópico e a rádio imuno ensaio^{10, 11}.

A tabela II esquematizada a farmacocinética e doses dos digitálicos mais usados.

A absorção oral dos digitálicos é inversamente proporcional à polaridade da droga, variando com o número de grupos hidroxilas. A digitoxina tem um grupo hidroxila com excelente absorção pela via oral (cerca de 100%), enquanto ouabaína possui 5 hidroxilas, não sendo absorvida pelo trato digestivo.

A administração subcutânea ou muscular da digitoxina resulta em irritação e necrose local, acompanhando-se de intensa dor, devendo ser evitada. Além disso, não existe diferença na velocidade de absorção por essas vias em comparação com a oral. Quando a via parenteral for compulsória (pacientes anestesiados, comatosos ou nos raros casos de contra-indicação à via oral), os digitálicos podem ser administrados por via venosa. O uso indiscrimi-

nado desta via deve ser condenado, por causa de maior aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis, que variam de uma simples extra-sístole atrial à parada cardíaca¹³.

O conhecimento do início e da duração de ação dos diferentes digitálicos é importante para a escolha da droga, via de administração e momento apropriado de usá-la. A digitoxina por via venosa, em dose digitalizante única, leva 4 ou mais horas para atingir o efeito cardíaco máximo, e são necessárias duas semanas para a regressão da sua ação. Uma dose digitalizante única de ouabaína por via venosa exerce o efeito cardíaco máximo num tempo variável entre 30 minutos e 2 horas, e sua ação desaparece entre 1 e 3 dias. Os demais glicosídeos, como a digoxina e os deslanosídeos ocupam posição intermediária entre estes dois extremos. De modo geral, os que têm início rápido têm também curta duração^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 13}.

Os digitálicos são metabolizados no fígado e eliminados pelos rins, exceto a digitoxina que, além da eliminação renal, também é eliminada pelas fezes em cerca de 25%^{1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16}.

TABELA II - Farmacocinética e doses clínicas dos glicosídeos cardíacos: valores médios: (Baseado em Goodman e Gilman, 1975).

PLANTA DE ORIGEM	EXTRAÇÃO	GLICOSÍDIO PRECURSOR	GRUPO GENINO	AÇÚCAR	GLICOSÍDEO	
DIGITALIS	LANATA	FOLHA	LANATOSÍDEO A	DIGITOXIGENINA	DIGITOXOSE	DIGITOXINA
			LANATOSÍDEO B	GITOXINA	DIGITOXONE	GITOXINA
			LANATOSÍDEO C	DIGOXINA	DIGITOXONE	DIGOXINA
	PURPURÉA	FOLHA	PURPURÉA GLICOSÍDEO A	DIGITOXIGENINA	DIGITOXOSE	DIGITOXINA
			PURPURÉA GLICOSÍDEO B	GITOXIGENINA	DIGITOXOSE	GITOXINA
				GITALIGENINA	DIGITOXOSE	GITALIN
GRATUS	SEMENTE		OUABAGENINA	D-RAMINOSE	OUABAINA	
STROPHANTUS	KOMBÉ	SEMENTE	ESTROFANTOSÍDEO K	ESTROFANTIDINA	GLICOSE - CIMAROSE	K - ESTROFANTINA B
				CIMAROSE		K - ESTROFANTINA α
			ESTROFANTIDOL	CIMAROSE	CIMAROL	
CILLA	MARÍTIMA	BULBO	CLAREN A	CILARIDINA A	RAMNOSE	CIALRENO A
			CLAREN B	CILARIDINA B	RAMNOSE	CILARENO B

MECANISMO DE AÇÃO

Em 1949, Gold e Cattle mostraram que os glicosídeos cardíacos causavam efeito inotrópico significativo em fibras miocárdicas isoladas¹⁷. Trabalhos experimentais posteriores demonstraram que a ação dos glicosídeos resultava da interação da droga com a membrana celular^{18, 19, 20}. Em 1963, Repke levantou a suposição de que o sistema Na⁺, K⁺, ATPase seria o receptor dos digitálicos e que o acoplamento droga-receptor era imprescindível para o início da ação inotrópica^{21, 22, 23, 24}. O sistema enzimático Na⁺, K⁺, ATPase, responsável pelo transporte ativo do Na⁺ e do K⁺ através da membrana, é inibido pelos glicosídeos cardíacos em todos os órgãos e tecidos, inclusive no coração. Há uma alteração no balanço iônico intra e extracelular, com predominância de liberação do K⁺ intracelular²⁵. Como consequência da redução do K⁺ e da elevação de Na⁺ e Ca⁺⁺ intracelu-

lares, há aumento do inotropismo cardíaco, devido especialmente ao Ca⁺⁺ atuando sobre as proteínas contráteis da fibra miocárdica^{4, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42}. A inibição do sistema ATPase e a maior eliminação renal do K⁺ seriam responsáveis pelo aparecimento da intoxicação digitálica⁴⁰.

Os digitálicos agem sobre o nódulo sinusal aumentando o período de despolarização diastólica, o que faz com que o potencial de ação seja atingido mais tardiamente, diminuindo o seu automatismo. Acredita-se que tal ação decorra de um efeito vagal, conseqüente à liberação de acetilcolina. Nas fibras condutivas atriais, os digitálicos diminuem a duração do potencial de ação, os períodos refratários e a velocidade de despolarização diastólica^{43, 44}. No nódulo atrioventricular, os digitálicos aumentam o tempo da fase ascendente do potencial de ação e o período refratário absoluto⁴⁴, por um efeito indireto atra-

vés do vago, reduz a velocidade de condução do estímulo elétrico⁵³. Nas fibras de Purkinje, inicialmente, os digitálicos reduzem o período refratário e aumentam a excitabilidade, e posteriormente, reduzem a excitabilidade e a velocidade de condução^{44, 45, 53}. Na musculatura atrial, os digitálicos diminuem a velocidade de condução e aumentam o tempo de despolarização diastólica, decorrente de um efeito predominantemente vagal^{43, 44, 45, 53}. Esta ação embasa a indicação dos digitálicos nos casos de disritmias supraventriculares. Na musculatura ventricular, os digitálicos aumentam a excitabilidade e reduzem o período refratário absoluto. Desta forma, quando o sistema de Purkinje se encontra em fase de automatismo com atividade de marcapasso multifocal, podem surgir disritmias graves⁴⁵.

Ao nível da circulação periférica, os digitálicos são vasoconstrictores arteriulares, produzindo ligeiro aumento da pressão arterial média (PAM) sistêmica^{46, 47}.

Os digitálicos estimulam, diretamente, a liberação de acetilcolina, e, indiretamente, sensibilizam os depósitos de estocagem, facilitando assim a sua liberação⁴⁸. Além disso, estimulam a liberação de acetilcolina de gânglios perfundidos com eserina⁴⁹, sensibilizam os gânglios autonômicos^{50, 51} e as junções mioneurais à acetilcolina⁵².

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A principal propriedade farmacodinâmica dos digitálicos é aumentar a força de contração do miocárdio, constituindo-se a droga de eleição na insuficiência cardíaca congestiva, especialmente quando há fibrilação atrial associada^{14, 15}. Esta ação inotrópica positiva ocorre em qualquer fibra miocárdica, insuficiente ou não, porém o débito cardíaco aumenta somente quando há insuficiência¹⁴. Em consequência, há a redução do tamanho do coração, da pressão venosa central, do volume sangüíneo e o desaparecimento do edema nos membros inferiores e da ascite, quando presente, desaparecimento este acompanhado de aumento substancial da diurese. O efeito inotrópico positivo não depende de liberação de catecolaminas, pois aparece em cães cronicamente reserpinizados e na presença de bloqueadores beta-adrenérgicos¹⁶.

A segunda ação importante dos digitálicos é o efeito dromotrópico, reduzindo o número de impulsos que atravessam o nódulo atrioventricular e que, conseqüentemente, diminuem a frequência cardíaca, mesmo na presença de fibrilação atrial¹⁵. Na insuficiência cardíaca congestiva com ritmo sinusal, frequência cardíaca alta e vasoconstricção generalizada (como parte de um mecanismo de compensação da diminuição de débito cardíaco), os digitálicos melhoram o débito cardíaco e, concomitantemente, reduzem a frequência cardíaca. Em outras palavras, a alteração da frequência cardíaca, secundária à melhoria circulatória, não deriva de uma ação terapêutica primária dos digitálicos. Por isso, os digitálicos não devem ser usados especifica ou preventivamente na redução da frequência cardíaca, exceto quando existe fibrilação atrial ou a taquicardia é paroxística supraventricular^{14, 15}.

Os digitálicos são principalmente indicados nos seguintes casos:

- 1 - insuficiência cardíaca de qualquer etiologia;
- 2 - flutter auricular e fibrilação atrial com resposta

ventricular rápida;

3 - taquicardia sinusal secundária à insuficiência cardíaca congestiva^{14, 15}.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os efeitos clínicos dos glicosídeos durante a anestesia decorrem, em parte, da somatória das alterações produzidas no sistema simpático e parassimpático pelos digitálicos e pelos agentes ou adjuntos, empregados antes, durante e após a anestesia.

Aceita-se que o vago atua sinergicamente, enquanto o simpático age de modo antagônico aos digitálicos. Assim, a massagem do seio carotídeo (manobra vagal) ou o uso de drogas colinérgicas, por exemplo, têm os seus efeitos exacerbados nos pacientes digitalizados. Na presença de taquicardia supraventricular em pacientes digitalizados, a possibilidade do desaparecimento desta disritmia é maior com a massagem do seio carotídeo⁵³. Esta manobra, no entanto, não é isenta de complicações, podendo aumentar o bloqueio do nódulo AV produzido pelos glicosídeos e facilitar o aparecimento de focos ectópicos ventriculares⁵⁴. As catecolaminas ou a estimulação simpática antagonizam os efeitos da digital no coração. O aumento da automaticidade ventricular pode determinar disritmias graves em pacientes digitalizados⁵⁵. Por exemplo, hipoxia ou hipercapnia, potentes estimulantes do simpático, em pacientes digitalizados, poderão determinar o aparecimento de disritmias imprevisíveis⁵⁶.

Alterações eletrolíticas, especialmente a hipopotassemia plasmática, também alteram o efeito dos digitálicos na condução cardíaca. O aumento do K^+ plasmático diminui a automaticidade ventricular, daí o uso concomitante de sais de K^+ com digitálicos^{57, 58}. O Ca^{++} tem ação sinérgica, com a digital favorecendo o aparecimento de focos ectópicos ventriculares, devendo ser usado com grande precaução^{59, 60}. O Mg^{++} tem efeitos totalmente contrários aos do cálcio, podendo, inclusive, ser usado no tratamento das disritmias desencadeadas por sais de Ca^{++} , em pacientes digitalizados^{61, 62}.

Os anestésicos gerais venosos ou inalatórios, bem como outras drogas usadas em anestesia, como os relaxantes musculares por exemplo, podem alterar a ação dos glicosídeos ao nível do coração através de seus efeitos autonômicos, alterações eletrolíticas, ações específicas sobre o marcapasso ou sobre o sistema de condução do coração.

Se um agente anestésico aumenta a tolerância aos digitálicos, um paciente completamente digitalizado pode tornar-se subdigitalizado e desenvolver insuficiência cardíaca durante a cirurgia. Ao contrário, se o paciente está completamente digitalizado e a droga empregada diminui a tolerância aos digitálicos, poderão aparecer, durante a anestesia, disritmias graves ou sinais de toxicidade da droga⁶⁴.

O halotano, o metoxifluorano e o éter dietílico agem sobre o miocárdio, prolongando o período refratário funcional da condução atrioventricular⁶³. Estes agentes (em pacientes com distúrbios na formação do impulso e na condução atrioventricular) facilitam o aparecimento de focos ectópicos, identificados no ECG como extra-sístoles ventriculares multifocais, taquicardias ventriculares e fibrilação ventricular^{63, 64}. O halotano aumenta a tolerância à digital, porque reduz a atividade do marcapasso

fisiológico⁶⁵ e também tem uma ação vagal. O mesmo ocorre com o metoxifluorano^{64, 65, 66, 67}. A depressão miocárdica do halotano é menor quando o paciente está digitalizado^{64, 65, 66, 67, 68, 69, 70}. O emprego do halotano no paciente digitalizado é possível dentro de determinados limites⁷⁰.

O éter aumenta a tolerância aos digitálicos, provavelmente por uma ação semelhante à da lidocaína, diminuindo a atividade do marcapasso ventricular. É possível que uma taquicardia ventricular provocada por digitálicos possa ser convertida pelo éter dietílico⁷⁰.

O enflurano talvez seja um anestésico de boa indicação no paciente digitalizado, pois, apesar de diminuir a condução ao nível do nódulo átrio ventricular, tem efeitos mínimos na condução do sistema His-Purkinje^{71, 72, 73}.

Os barbitúricos aumentam o período refratário funcional do sistema de condução átrio ventricular⁶⁴, mas não alteram a tolerância aos digitálicos⁶⁵.

O diazepam eleva o limiar da estimulação ventricular diastólica⁷⁴. Seu efeito sobre o coração digitalizado ainda não foi determinado, acreditando-se, porém, que, dependendo da dose, aumenta a tolerância aos digitálicos⁷⁰.

A morfina não altera a tolerância aos digitálicos⁷⁰.

A associação droperidol-fentanil (Inoval) aumenta a tolerância, porque diminui o automatismo dos centros ectópicos e prolonga o período refratário funcional^{70, 75, 76, 77, 78, 79, 80}.

A quetamina aumenta a tolerância aos digitálicos na presença ou não de intoxicação digitalizada⁷⁷. O aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco, determinado pela quetamina, é decorrente de sua ação no sistema nervoso simpático^{81, 82, 83, 84, 85}. Como qualquer aumento da atividade simpática pode produzir sinais de toxicidade em indivíduos digitalizados⁵⁵, o aumento da tolerância aos digitálicos pela quetamina parece um paradoxo. Entretanto, existem trabalhos comprovando que a quetamina prolonga o período refratário funcional. Este efeito pode reverter disritmias produzidas por digitálicos e aumentar a tolerância a tais drogas^{75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86}.

Dowdy e Fabian mostraram que a succinilcolina potencializa os efeitos cardíacos dos digitálicos, podendo determinar o aparecimento de disritmias graves, em consequência da perda do K⁺ intracelular^{87, 88}. A succinilcolina também aumenta a irritabilidade do marcapasso cardíaco, no paciente digitalizado, funcionando como a acetilcolina, isto é, liberando catecolaminas através de sua ação nicotínica^{48, 89, 90, 91, 92, 93}. As catecolaminas liberadas aumentam a frequência de despolarização de marcapassos ventriculares previamente sensibilizados pelos digitálicos⁹⁴, determinando o aparecimento de disritmias ventriculares, taquicardias ou fibrilação ventricular. Nos enfermos parcialmente digitalizados, que recebem succinilcolina, ocorre prolongamento do intervalo P-R, depressão do segmento S-T e onda bifásica, deprimida ou invertida, sendo interpretados com os efeitos digitálicos no coração^{90, 91, 93, 95}. A succinilcolina é, portanto, uma droga totalmente contra-indicada no paciente digitalizado.

A d-tubocurarina não só aumenta a tolerância à digital, como também reverte a disritmia ventricular da intoxicação digitalizada ou a disritmia provocada pela succinilcolina no coração digitalizado^{87, 88}. Tem efeito semelhante à quinidina, incapacitando o coração a responder a ritmos ectópicos, sendo que em doses maciças pode parar o coração em diástole^{48, 87, 88}. Outro mecanismo seria a competição com a acetilcolina pelos receptores colinérgicos, como no tecido cromafínico responsável pela liberação de catecolaminas a nível ventricular⁸⁹, pois as fibras simpáticas que inervam os ventrículos são pré-ganglionares e colinérgicas⁹⁶.

A galamina, além do efeito atropínico sobre o coração, apresenta também um efeito estimulante beta-adrenérgico, que resulta em aumento na frequência e força de contração miocárdicas⁹⁷. No entanto, aumenta a incidência de disritmias cardíacas e, por tal motivo, não seria de boa escolha no enfermo digitalizado⁹⁸.

O pancurônio tem uma ação vagolítica no coração⁹⁹ e bloqueia seletivamente os receptores muscarínicos cardíacos^{100, 101}; além disso, a condução átrio ventricular é aumentada, enquanto que a condução atrial-feixe de His é significativamente diminuída. Estes efeitos facilitam o aparecimento de focos ectópicos ventriculares em pacientes digitalizados^{102, 103}.

Conclui-se, pois, que a d-tubocurarina é o relaxante muscular mais seguro em pacientes digitalizados.

A atropina bloqueia o sistema inibidor vagal do coração e libera o sistema acelerador simpático, determinando o aparecimento de taquicardia¹⁰⁴. Além disso, produz também dissociação atrio ventricular, mesmo em pacientes sem patologia cardíaca¹⁰⁵. A atropina tem sido responsabilizada pelo aparecimento de focos ectópicos ventriculares¹⁰⁶, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular^{107, 108, 109}, bem como por outros tipos de disritmias⁷¹.

A neostigmine, por ser um inibidor da colinesterase, determina o acúmulo de acetilcolina, responsável pelo início de liberação de potássio intracelular o qual, por sua vez, torna-se responsável pela liberação de nor-epinefrina^{71, 110, 111}. Ao mesmo tempo, a neostigmina bloqueia a reabsorção da nor-epinefrina, sendo este o principal mecanismo de ação pelo qual a neostigmine produz disritmias⁷¹. Também prolonga a condução átrio ventricular podendo produzir bloqueio átrio ventricular total^{71, 111}.

Sempre que forem empregados relaxantes musculares em enfermos cardíacos, em particular nos digitalizados, é aconselhável esperar a sua metabolização e eliminação^{110, 111, 112, 113, 114} do que proceder à rotineira descurarização farmacológica.

É durante a visita pré-anestésica que se descobrem mais facilmente as drogas de que o paciente faz uso. Diante de um paciente digitalizado, o anestesista deverá fazer a escolha não só da melhor técnica a ser empregada, bem como dos anestésicos e dos relaxantes musculares a serem empregados. Acreditamos que a anestesia condutiva deverá ser a primeira escolha para o paciente digitalizado. No caso da impossibilidade de tal técnica, a escolha das drogas vai variar com o tipo de cirurgia e também com o tempo estimativo da mesma.

Silva J M C , Vieira Z E G – Digitalics and anesthesia. *Rev Bras Anest* 30: 6: 455 - 462, 1980

The authors present the main chemical characteristics of the digitalics drugs related to the pharmacokinetic. They discuss, up to date, the main sites and the mechanism of action of these drugs on the cardiac fiber. They comment about some therapeutic indications of these medicines and condemn their abusive use in the clinical practice. Finally, they show the possible interactions between the digitalics and the drugs used everyday by the anesthesiologist like barbiturates, narcotics, benzodiazepinics, volatile anesthetics, muscle relaxants, atropine and prostigmine. Attention to details is important in choosing the best kind of anesthesia for the digitalized patient.

Key - Words: DRUG INTERACTIONS: anesthetics, digitalics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman L S , Gilman A – “The Pharmacological Basis of Therapeutics”. 5th Edition. MacMillan Pub Co Inc New York, 653 - 682, 1975.
2. Schwartz A – “Newer Aspects of Cardiac Glycosides Action”. *Federation Proceedings* 36: 2207 - 2208, 1977.
3. Harrison’s – Principles of Internal Medicine. 8th Edition McGraw-Hill Inc New York, 1206 - 1210, 1977.
4. Chen K K , Henderson F G – “Pharmacology of sixty four cardiac glycosides and aglycones”. *J Pharmac Exp Ther* 111: 365 - 383, 1954.
5. Mason D T – “Digitalis Pharmacology and Therapeutics: recent advances”. *Ann Intern Med* 80: 520 - 530, 1974.
6. Marshal P G – “Rods Chemistry of Carbon Compounds”. 2nd Edition. Elsevier Pub Co, Amsterdam, Vol 2, 360 - 421, 1970.
7. Rocha , Silva M – “Fundamentos da Farmacologia e suas aplicações à Terapêutica”. 2.^o Edição, Edart , São Paulo, 270 - 281, 1969.
8. Kuschinski G Y , Lullmann H – “Manual de Farmacologia”. 3.^o Edición - Editorial Marin S.A., Barcelona, 53 - 62, 1969.
9. Doherty J E , Dalrymple G V , Murphy M L – “Pharmacokinetics of Digoxin”. *Federation Proceedings* 36: 2242 - 2246, 1977.
10. Brookes G , Julife R W – “Serum Cardiac Glycoside assay based upon displacement of H-Ouabain from Na⁺ K⁺ ATPase. *Circulation* 45: 20 - 36, 1972.
11. Oliver G C , Parker B M , Parker C W – “Radioimmunoassay for Digoxin. Technic and Clinical Application”. *Am J Med* 51: 186 - 192, 1971.
12. Greenberger N J , Caldwell J H – “Basic and Clinical Pharmacology of Digitalis”. Charles C Thomas Pub - Springfield, 15 - 47, 1972.
13. Runge T M , Stephens J C , Holden P – “Pharmacodynamic distinctions between Ouabain, Digoxin and Digitoxin”. *Arch Int Pharmacodyn.* 214: 31 - 45, 1975.
14. Hurst J W – “The Heart”. 3rd Edition, McGraw-Hill Book Co New York, 465 - 494, 1974.
15. Selzer A – “Clinical Use of Digitalis: some unanswered questions” *Polona* 8: 186 - 199, 1976.
16. Fawaz G – “Effect of Reserpine and Pronetalol on the Therapeutic and Toxic Actions of Digitalis in the Dog Heart-Lung Preparation”. *Br J Pharmacol Chemother* 29: 302 - 308, 1967.
17. Gold H , Cattle M – “Mechanism of Digitalis action in abolishing Heart Failure”. *Arch Intern Med* 65: 263 - 278, 1940.
18. Allen J C , Schwartz A – “Na⁺ ,K⁺ , ATPase, the transport enzyme: Evidence for its proposed role as pharmacologic receptor for cardiac glycosides”. *Annals of the New York Academy of Sciences* 242: 646 - 657, 1974.
19. Okarma T B , Tramel P , Kalman S M – “The surface interaction between Digoxin and cultured Heart Cells”. *J Pharmacol Exp Ther* 183: 559 - 576, 1972.
20. Smith T W , Wagner H Jr , Markis J E – “Studies on the localization of the Cardiac Glycosides Receptor” *J Clinic Investig* 51: 1777 - 1789, 1972.
21. Repke K - “Uper den biochemischen wirkungsmodus von Digitalis”. *Klin Wschr* 42: 157 - 165, 1964.
22. Doherty J E , Flanigan W J , Murphy M L , Bullock R T , Dalrymple G L , Beard O W , Perkins W H – “Enterohepatic Circulation, Absorption and Excretion Studies in Human Volunteers”. *Circulation* 42: 867 - 885, 1970.
23. Schwartz A , Lindenmayer G E , Allen J C – “The Sodium Potassium Adenosine Triphosphatase: Pharmacological, Physiological and Biochemical aspects”. *Pharmac. Rev* 27: 3 - 134, 1975.
24. Michel L , Pitts B J R , Schwartz A – “Is Pump Stimulation Associated with Positive Inotropy of the Heart?”. *Science* 200: 1287 - 1289, 1978.
25. Wallick E T , Lindenmayer G E , Lane L K – “Recent Advances in Cardiac Glycosides - Na⁺ , K⁺ , ATPase Interaction”. *Federation Proceedings* 36: 2214 - 2218, 1977.
26. Okita G – “Dissociation of Na⁺ , K⁺ , ATPase from Digitalis Inotropy”. *Federation Proceedings* 36: 2225 - 2230, 1977.
27. Brody T M , Akera T – “Relations among Na⁺ , K⁺ , ATPase activity, Transmembrane Sodium Moviment and Cardiac Contractility”. *Federation Proceedings* 36: 2219 - 2223, 1977.
28. Akera T , Baskin S I , Tobin T – “Ouabain: Temporal relationship between inotropic effect and the in vitro binding to, and dissociation from Na⁺ , K⁺ , activated ATPase”. *Arch Pharmacol.* 277: 151 - 162, 1973.
29. Besch H R Jr , Allen J C , Glick G , Schwartz A – “Correlation between the Inotropic Action of Ouabain and Effects on Subcellular Enzyme Systems from Canine Myocardium”. *J Pharmac Ther* 171: 1 - 21, 1970.
30. Langer G A – “Effects of Digitalis on Myocardial Ionic Exchange”. *Circulation* 46: 180 - 187, 1972.
31. Okita G T , Richardson F , Roth-Schechter B F – “Dissociation of the potassium activated adenosine triphosphatase”. *J Pharmacol Exp Ther* 185: 1 - 11, 1973.
32. Akera T , Brody T M – “The role of Na⁺ , K⁺ , ATPase in the Inotropic action of Digitalis”. *Pharmacol. Rev* 29: 187 - 220, 1977.
33. Okita G T , ten Eick R E , Richardson F – “Inhibition of Na⁺ , K⁺ , ATPase and Digitalis Action: Dissociation from Inotropic Effects and its Role in Digitalis Cardiotoxicity”. *Ann N Y Acad Sci* 242: 658 - 670, 1970.
34. Schwartz A – “Is the Cell Membrane Na⁺ ,K⁺ , ATPase System the Pharmacological Receptor for Digitalis?”. *Circ Res* 39: 2 - 7, 1976.
35. Bass O , McGuigan J A S – “Electrical Activity and Excitation-Contraction Coupling in Mammalian Ventricular Muscle”. *Basic Res Cardiol* 70: 585 - 594, 1975.
36. Bassingthwaight J B , Reuter H – “Electrical Phenomena in the Heart” W C de Mello - New York, 353 - 359, 1972.
37. Trautwein W – “Membrane Currents in Cardiac Muscle Fibers” *Physiol. Rev* 53: 793 - 804, 1973.
38. Beeler G W Jr – “Ionic Currents in Cardiac Muscle: A Framework for Glycoside Action”. *Federation Proceedings* 36: 2209 - 2213, 1977.
39. Barry van Winkle W , Schwartz A – “Ions and Inotropy”. *Annual Review of Physiology* 38: 247 - 272, 1976.
40. Arbeit S , Fiedler J , Landau T , Rubin I – “Recognizing Digitalis Toxicity”. *Am J Nurs* 77: 1936 - 1945, 1977.
41. Stickney J L , Meyers F H – “Digitalis Toxicity”. *Am Heart Journal* 85: 501 - 505, 1973.

42. Beller G A , Smith T W , Abelmann W H , Haber E , Hood W B - "Digitalis Intoxication - A Prospective clinical study with Serum Level Correlations". *New Eng Journal of Med* 284: 989 - 997, 1971.
43. Hordof A J , Sponitz A , Mary-Rabine L , Edie R N , Rosen M R - "The Celular Electrophysiologic Effects of Digitalis on Human Atrial Fibers". *Circulation* 57: 223 - 229, 1978.
44. Hoffman B F , Singer D H - "Effects of Diditalis on Electrical Activity of Cãrdiac Fibers. *Prog Cardiovasc Dis* 7: 226 - 260, 1964.
45. Rosen M R , Witt A L , Hoffman B F - "Electrophysiology and Pharmacology of Cardiac Arrhythmias IV - Cardiac Antiarrhythmic and Toxic Effects of Digitalis". *Am Heart Journal* 89: 391 - 399, 1975.
46. Williams M H , Zohman L R , Ratner A C - "Hemodynamic Effects of Cardiac Glycosides on Normal Subjects during Rest and Exercise". *J Appl Physiol* 13: 417 - 421, 1958.
47. Braunwald E , Bloodwell R D , Goldberg L I , Morrow A G - "Studies on Digitalis IV. Observations in Man on the Effects of Digitalis Preparations on the Contractility of the Nonfailing Heart and on Total Vascular Resistance". *J Clin Invest* 40: 52 - 59, 1961.
48. Paradise R R - "Discussion". *Anesth & Analg* 44: 615 - 617, 1965.
49. Birks R I - "The Role of Sodium Ions in the Metabolism of Acetylcholine" *Canad J Biochem Physiol.* 41: 2573 - 2578, 1963.
50. Konzett H , Rothlin E - "Effect of Cardioactive Glycosides on a Sympathetic Ganglion". *Arch Int Pharmacodyn* 89: 343 - 349, 1952.
51. Perry W L M , Reinert H - "The Action of Cardiac Glycosides on Autonomic Ganglia". *Brit J Pharmacol* 9: 324 - 329, 1954.
52. Gage P W - "Effect of Cardiac Glycosides on Neuromuscular Transmission". *Nature* 205: 84 - 92, 1965.
53. Germiniani H - "Diagnóstico e Terapêutica das Arritmias Cardiacas", *Fundo Editorial BYK-PROCIENX*, 2.º Edição, 83 - 85, 1978.
54. Gaffney T E , Kahn J B Jr , von Maanen E F - "A Mechanism of the Vagal Effect of Cardiac Glycosides". *J Pharmacol Exp Ther* 122: 423 - 429, 1958.
55. Katz R L , Epstein R A - "The Interaction of Anesthetic Agents and Adrenergic Drugs to Produce Cardiac Arrhythmias". *Anesthesiology* 29: 763 - 784, 1968.
56. Harrison D C , Robinson M D , Kleiger R E - "Role of Hipoxia in Digitalis Toxicity". *Amer J Med Sci* 256: 352 - 359, 1968.
57. Williams J F Jr , Klocke F J , Braunwald E - "Studies on Digitalis. XIII. Comparison of the Effects of Potassium on the Inotropic and Arrhythmia - producing Actions of Ouabain". *J Clin Invest* 45: 346 - 361, 1966.
58. Lown B , Weller I M , Wyatt N - "Effects of Alterations of Body Potassium on Digitalis Toxicity". *J Clin Invest* 31: 648 - 657, 1952.
59. Surawicz B - "Use of Chelating Agent, EDTA, in Digitalis Intoxication and Cardiac arrhythmias". *Prog Cardiovasc Dis* 2: 432 - 443, 1960.
60. Bower J O , Mengle H A K - "The Additive Effects of Calcium and Digitalis. Warnings with Report of Two Deaths". *JAMA* 106: 1151 - 1153, 1936.
61. Szekely P - "The Action of Magnesium on the Heart". *Brit Heart J* 8: 115 - 124, 1947.
62. Kleiger R E , Seta K , Vitale J J - "Effect of Chronic Depletion of Potassium and Magnesium upon the Action of Acetylstrophantidin on the Heart". *Amer J Card* 17: 520 - 527, 1966.
63. Kohli J D , Tuttle R R , Dresel P E - "Influence of Anesthetics and of Arterial Blood Pressure on the Functional Refractory Period of AV Conduction". *J Pharmac Exp Therap* 153: 505 - 510, 1966.
64. Morrow D H , Haley J V , Logic J R - "Anesthesia and Digitalis VII - The Effect of Pentobarbital, Halothane and Methoxyfluorane on the AV Conduction and Inotropic Responses to Ouabain". *Anesth & Analg* 51: 430 - 438, 1972.
65. Morrow D H , Townley N T - "Anesthesia and Digitalis Toxicity: an Experimental Study". *Anesth & Analg* 43: 510 - 519, 1964.
66. Lo Sasso A M , Paradise R R - "Effect of Halothane on Acetylstrophantidin Induced Cardiac Arrhythmias". *Federation Proceedings* 26: 503 - 510, 1969.
67. Lo Sasso , Paradise R R - "Influence of the Vagus on the Development of Ventricular Arrhythmias Induced by Acetylstrophantidin in Dogs Anesthetized with Pentobarbital and Halothane". *Anesth & Analg* 48: 317 - 327, 1969.
68. Shimosato S , Etsten B - "Performance of Digitalized Heart during Halothane Anesthesia". *Anesthesiology* 24: 41 - 50, 1962.
69. Reynolds A K , Chiz J F , Pasket A F - "Halothane and Methoxyfluorane - a Comparison of their Effects of Cardiac Pacemaker Fibers". *Anesthesiology* 33: 602 - 610, 1970.
70. Ivankovic A D - "Anesthetic Management Problems posed by Therapeutic Advances: II. DIGITALIS AND GLUCAGON". *Anesth & Analg*. 51: 607 - 616, 1972.
71. Pratala M G , Pratalas V - "Anesthetic Agents and Cardiac Electromechanical Activity - Review Article". *Anesthesiology* 49: 338 - 360, 1978.
72. Atlee J L. III - "Enflurane Effects on AV Conduction in the Intact Dog Heart". *Fed Proced* 35: 384 - 393, 1976.
73. Atlee L L. III - "Effect of Enflurane on AV Nodal Refractoriness and Conductivity". *Abstracts of Scientific Papers, American Society of Anesthesiologist, Annual Meeting*, 355 - 356, 1976.
74. Dunbar R W , Boetner R B , Holey J V , Hall V , Morrow D H - "The Effect of Diazepam on the Antiarrhythmic Response to Lidocaine". *Anesth & Analg*. 50: 685 - 692, 1971.
75. Ivankovic A D - "Efecct of Ketamine on Neuroleptanesthesia on Digitalis Tolerance". *ASA Annual Meeting, Atlanta-Georgia*, 1971.
76. Corssen G - "Neuroleptanalgesia and Anesthesia: its Usefulness in Poor Risk Surgical Cases". *Southern Med J* 59: 801 - 809, 1966.
77. Ivankovic A D , El-Etr A A , Janeczko G F , Maronic J P - "The Effects of Ketamine and of Innovar Anesthesia on Digitalis Tolerance in Dogs". *Anesth & Analg* 54: 106 - 111, 1975.
78. Yelnoski J , Katz R , Dietrich E V - "A Study of some of the Pharmacologic Actions of Droperidol". *Toxicol Appl Pharmac* 6: 37 - 47, 1964.
79. Long G , Dripps R D , Price H L - "Measurements of Antiarrhythmic Potency of Drugs in Man: Effects of Dehydrobenzoperidol". *Anesthesiology* 38: 318 - 323, 1967.
80. Bertolo L , Novakovic L , Penna M - "Antiarrhythmic Effects of Droperidol". *Anesthesiology* 37: 529 - 535, 1972.
81. Virtue R W , Alanis J M , Mori M - "An Anesthetic Agent: 2 - Ortochlorophenyl - 2 - Methyl-Amino Cyclohexanone HCL (CI581)". *Anesthesiology* 28: 823 - 833, 1967.
82. Traber D L , Wilson R D - "Involvement of the Sympathetic Nervous System in the Pressor Response to ketamine". *Anesth & Analg* 48: 248 - 252, 1969.
83. Traber D L , Wilson R D , Priano R L - "Differentiation of the Cardiovascular Effects of CI-581". *Anesth & Analg* 47: 769 - 778, 1968.
84. Ivankovic A D , Miletich D J , Reimann C , Albrecht F R , Zahed B - "Cardiovascular Effects of Centrally Administered Ketamine". *Anesth & Analg* 53: 924 - 933, 1974.
85. Chodoff P - "Evidence for Central Adrenergic Action of Ketamine: Report of a Case". *Anesth & Analg* 51: 247 - 250, 1972.
86. Dowdy E G , Kaya K - "The Mechanism of Cardiovascular Responses to CI-581". *Anesthesiology* 29: 931 - 943, 1968.
87. Dowdy E G , Fabian L - "Ventricular Arrhythmias Induced by Succinylcholine in Digitalized Patients: A Preliminary Report". *Anesth & Analg* 42: 501 - 513, 1963.
88. Dowdy E G , Duggar P N , Fabian L - "Effect of Neuromuscular Blocking Agents on Isolated Digitalized Mammalian Hearts". *Anesth & Analg* 44: 608 - 615, 1965.
89. Burn J H , Rand M J - "Sympathetic Postganglionic Mechanism". *Nature* 184: 163 - 168, 1959.
90. Eliakim M , Bellet S , Tawie E , Muller O - "Effect of Vagal Stimulation and Acetylcholine on the Ventricle. Studies in Dogs with Com-

- plete Atrioventricular Block". *Circulation Reserach* 9: 1372 - 1379, 1961.
91. Trautwein W – "Generation and Conduction of Impulses in the Heart as Affected by Drugs". *Pharmacol Rev* 15: 277 - 285, 1963.
 92. Marley E – "The Adrenergic System and Sympathetic Amines". *Advances Pharmacol* 3: 167 - 176, 1964.
 93. Galindo A H , Davis T B – "Succinylcholine and Cardiac Excitability". *Anesthesiology* 23: 32 - 38, 1962.
 94. Roberts J , Standaert F , Kim Y I , Riker W F Jr – "The Initiation and Pharmacological Reactivity of a Ventricular Pacemaker in the Intact Animal". *J Pharmacol Exp Ther* 117: 374 - 386, 1956.
 95. Shrager M W – "Digitalis Intoxication". *Arch Intern Med* 100: 881 - 893, 1957.
 96. Pardo E G , Rennick B R , Moe G K – "A Cardiac Sympathetic Pathway not Blocked by Tetraethylammonium". *Amer J Phys* 161: 245 - 251, 1950.
 97. Brown B R , Crout J R – "The Sympathomimetic Effect of Galamine on the Heart". *J Pharmacol Exp Ther* 172: 266 - 273, 1970.
 98. Walts L F , Prescott F S – "The Effects of Galamine on Cardiac Rhythm during General Anesthesia". *Anesth & Analg* 44: 265 - 269, 1965.
 99. Miller R D , Eger II E I , Stevens W C , Gibbons R – "Pancuroniuminduced Tachycardia in Relation to Alveolar Halothane, Dose of Pancuronium and Prior Atropine". *Anesthesiology* 42: 352 - 355, 1975.
 100. Saxena P R , Bonta I L – "Mechanism of selective Cardiac Vagolytic Action of Pancuronium Bromide: Specific Blockade of Cardiac Muscarinic Receptors". *Eur J Pharmacol* 11: 332 - 341, 1970.
 101. Saxena P R , Bonta I L – "Specific Blockade of Cardiac Muscarinic Receptor by Pancuronium Bromide" *Arch Int Pharmacodyn Ther* 189: 410 - 413, 1971.
 102. Gcha D G , Rozelle B C , Raessler K L , Groves B M , Wightman M A , Blitt C D – "Pancuronium Bromide Enhances Atrioventricular Conduction in Halothane-anesthetized Dogs". *Anesthesiology* 46: 342 - 345, 1977.
 103. Pratilá M G , Pratilá V – "A case of Tachydysrithmia: Refractory to Propranolol and Responsive to Neostigmine". *Anesthesia* 32: 1017 - 1019, 1977.
 104. Aviado D M – "Pharmacologic Principles of Medical Practice". Williams and Wilkins, Baltimore, 360 - 382, 1972.
 105. Averill K H , Lamb L E – "Less Commonly Recognized Actions of Atropine on Cardiac Rhythm". *Am J Med Sci* 237: 304 - 318, 1959.
 106. Jones R E , Deustch S , Turndorf H – "Effects of Atropine on Cardiac Rhythm in Conscious and Anesthetized Man". *Anesthesiology* 22: 67 - 73, 1961.
 107. Massumi R A , Mason D T , Amsterdam E , De Maria A , Miller R R , Scheiman M M , Zelis R – "Ventricular Fibrillation and Tachycardia after Intravenous Atropine for Treatment of Bradycardias". *New Eng Journ of Med* 287: 336 - 338, 1972.
 108. Colon-Yordan E , Jimenez-Velez J – "Effects of Intravenous Atropine and Scopolamine during Cyclopropane-Succinylcholine Anesthesia". *Anesthesiology* 23: 333 - 341, 1962.
 109. List W F , Gravenstein J S – "Effects of Atropine and Scopolamine on the Cardiovascular System in Man". *Anesthesiology* 26: 299 - 307, 1965.
 110. Pooler H E – "Atropine, Neostigmine and Sudden Deaths" *Anaesthesia* 12: 198 - 202, 1957.
 111. Ivankovic A D , Ruggino R P , El-Etr A A , Kaye M P – "Effect of Neostigmine on Cardiac Rhythm in Digitalized Dogs". *Anesth & Analg* 1079 - 1089, 1971.
 112. Harrison D C , Phinney A O , Dexter L – "The Use of Neostigmine to Assess the State of Digitalization" - *Proc New Eng Cardiovasc Soc* 19: 24 - 24, 1961.
 113. Pit B , Kurland G S – "Use of Edrophonium Chloride (Tensilon to Detect early Digitalis Toxicity". *Amer J Cardiol* 18: 557 - 565, 1966.
 114. Fuhrman R H , Geiger A J – "Use of Cholinergic Drugs in Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. Serious and Untoward Reactions and Fatality from Treatment with Methacholine and Neostigmine". *JAMA* 149: 269 - 272, 1952.