

Os papéis da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca

Uma revisão geral

Estêvão Lanna Figueiredo*, Fabrício Pelucci Machado**

Resumo

Os digitais, e a digoxina em especial, têm desempenhado papel importante no tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) há mais de 200 anos. Nas últimas três décadas, com o maior conhecimento da fisiopatologia da doença, os bloqueadores neuro-humorais mostraram-se mais eficazes em reduzir a morbi-mortalidade e ganharam maior destaque. Além disso, estudos sugeriram que a digoxina não reduz o risco de morrer e, em algumas situações, pode, inclusive, aumentá-lo. Desta forma, seu uso chegou a ser bastante questionado e desestimulado. Esta revisão procura contemplar a farmacologia da digoxina, os estudos sobre seus benefícios e riscos em pacientes com IC sistólica moderada a grave e também na IC diastólica. Procuramos, com esta revisão, responder à seguinte questão: ainda existe espaço para o uso de digitais na IC?

Insuf Card 2010;(Vol 5) 2:72-78

Palavras chave: Digitais - Digoxina - Insuficiência cardíaca sistólica - Insuficiência cardíaca diastólica

Introdução

Glicosídeos cardíacos ou digitais têm desempenhado um papel proeminente no tratamento da insuficiência cardíaca (IC), desde que William Withering recomendou seu uso, na clássica monografia sobre a eficácia das folhas da dedaleira (*Digitalis purpurea*), planta comum no tratamento da hidropsia¹. Não obstante, no decorrer do último século e décadas, tem havido controvérsias, abrangendo a possibilidade de os riscos das preparações de digitais serem maiores do que os benefícios de seu uso, especialmente em pacientes com IC e ritmo sinusal. De longe, a digoxina constitui o digital mais prescrito no mundo, e, neste trabalho, os termos poderão ser usados similarmente^{2,3}. O presente estudo inicia-se com uma breve revisão da farmacologia básica e clínica da digoxina. Em seguida, examinaremos os estudos clínicos que focalizaram o uso da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca

moderada a grave. Ainda serão tecidas considerações sobre as recomendações das diretrizes recentes sobre o uso da digoxina para o tratamento de insuficiência cardíaca. E alguma informação sobre o uso dos digitais na insuficiência cardíaca diastólica.

Mecanismos de ação

Efeitos inotrópicos

Certamente, as ações mais conhecidas dos glicosídeos cardíacos são sua capacidade de aumentar a velocidade e extensão do encurtamento do músculo cardíaco. Disto resulta um deslocamento para cima e para esquerda da curva da função ventricular (Frank-Starling), relacionando o desempenho cardíaco ao volume ou pressão de enchimento e aumentando a fração de ejeção. Isto acontece

* Hospital Life Center, Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

Diretor Científico da Sociedade de Mineira de Cardiologia. Minas Gerais. Brasil.

** Especializando em Cardiologia do Hospital Madre Tereza. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

Endereço: Dr. Estêvão Lanna Figueiredo, Rua Dias Adorno 39/1703 - Santo Agostinho. CEP: 30190-100 - Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.
E-mail: estevao@cardiol.br

Recebido: 05/03/2010

Aceitado: 07/06/2010

porque estas drogas são inibidores potentes e altamente específicos da proteína intrínseca da membrana $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ ^{2,3}.

Pacientes com insuficiência cardíaca

Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), a digoxina desacelera a frequência ventricular em pacientes com ritmo sinusal (RS), por causa da retirada da estimulação simpática e nos com fibrilação atrial (FA), aumentando o tônus parassimpático. Estas drogas também produzem aumento do fluxo sanguíneo, diminuição da resistência vascular, dilatação venosa e redução da pressão venosa central e da frequência cardíaca. A vasodilatação resulta de um aumento no débito cardíaco (DC) e da retirada dos efeitos vasoconstritores mediados por barorreceptores simpáticos. Na circulação coronária, a administração intravenosa (IV) de digoxina pode produzir vasoconstrição e isquemia miocárdica passageira, naqueles pacientes com grave obstrução das artérias coronárias³.

Digitais normalizam os mecanismos diretos dos barorreceptores, presentes na IC. Talvez ainda possa haver redução nos níveis plasmáticos de norepinefrina, da aldosterona sérica e da atividade da renina plasmática.

A digoxina induz a diurese em pacientes com IC e retenção de líquido, porque aumenta o DC e a hemodinâmica renal, inibindo a reabsorção tubular de sódio e aumentando a secreção dos peptídeos natriuréticos atriais³.

Farmacologia

A partir do pressuposto de que a digoxina é o digital mais prescrito em todo o mundo, focalizar-se-ão algumas características farmacológicas desta droga. Ela é excretada exponencialmente, eliminada entre 36-48 horas em pacientes com função renal normal, resultando numa perda de cerca de um terço da sua concentração corporal por dia. A excreção renal da digoxina é proporcional à velocidade de filtração glomerular, e, portanto, do clareamento da creatinina. Com a manutenção da terapia diária, alcança-se um equilíbrio dinâmico, onde perdas diárias são compensadas por ingestões diárias. Isto pode durar 5 a 7 meias vidas ou 7 a 10 dias, em pacientes com função renal normal, e que estão iniciando o tratamento. A massa corporal média de um paciente magro pode ser usada para calcular a dose de manutenção. As doses devem ser ajustadas também em pacientes com insuficiência renal crônica. Um grande número de drogas concomitantes pode alterar as características farmacológicas da digoxina e levar à intoxicação².

A digoxina apresenta um índice terapêutico extremamente baixo, e seu uso deve ser monitorado com cuidado pelos dosagens de seus níveis séricos. O nível sérico ótimo é de 0,5 a 1,0 ng/mL². Este é alcançado com uma dose prescrita de 0,125 mg a 0,25 mg/dia, tomada por via oral. Na população geriátrica e nos pacientes com disfunção renal, a dose deve ser ainda mais baixa, tal como 0,125

mg em dias alternados⁴. Amostras de sangue para dosar a digoxina sérica devem ser retiradas pelo menos 6 a 8 horas após a última dose².

Geralmente, o desencadeamento da toxicidade clínica tende a surgir em concentrações séricas maiores do que 2,0 ng/mL. Suspeita-se da intoxicação digitálica, quando os pacientes em uso da droga apresentam distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), sintomas neurológicos (confusão mental, tremores das extremidades) ou cardiovasculares (bloqueios átrio-ventriculares - BAV, batimentos ventriculares prematuras, taquicardia atrial com bloqueios AV variáveis). Estes indivíduos devem retirar a droga e ter os níveis séricos da digoxina medidos⁴. A automaticidade aumentada do tecido cardíaco em resposta à digoxina é aumentada na hipokalemia e alguns autores advogam a administração oral de potássio para ritmos ectópicos atriais, junctionais ou ventriculares.

A disponibilidade ampla de fragmentos Fab policlonais, anticorpos específicos anti-digoxina de alta afinidade, podem salvar pacientes com arritmias graves, provocadas pela toxicidade do digital^{2,4}.

Benefícios clínicos na insuficiência cardíaca

Muitos estudos clínicos têm documentado melhoras sintomáticas em pacientes com IC, em uso de digitais. Estes também melhoram a classe funcional da IC, aumentam a capacidade ao exercício e o VO_2 , melhoram parâmetros hemodinâmicos em repouso e no exercício, aumentam a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em repouso e no exercício, reduzem a frequência cardíaca (FC). Tais benefícios ocorreram independentemente do ritmo cardíaco ou da etiologia da IC⁵⁻⁷.

Estudos PROVED e RADIANCE

Ambos os estudos, PROVED (*Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin*) e RADIANCE (*Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme*), foram multicêntricos, prospectivos, randomizados, placebo-controlados, elaborados para examinar a descontinuidade do uso da digoxina em pacientes com IC leve a moderada (ie, nas classes funcionais II e III da *New York Heart Association* -NYHA- e disfunção sistólica - LVEF \leq 0,35). Todos os pacientes estudados estavam em ritmo sinusal. Em ambos os estudos, a concentração sérica - alvo de digoxina durante a fase inicial de inclusão dos indivíduos, era de 0,9 a 2,0 ng/mL. Todos os indivíduos receberam diuréticos. Os pacientes do estudo RADIANCE receberam, também, terapia simultânea com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA). Os pacientes foram posteriormente randomizados - seja para continuar a terapia ativa com a digoxina, seja para substituí-la por um placebo correspondente. Destes, 40% dos pacientes do estudo PROVED e 28% dos pacientes

do RADIANCE que receberam o placebo tiveram uma piora significativa dos sintomas da IC, se comparados com 20% e 6% dos pacientes que continuaram a receber a digoxina. A redução absoluta de 20% de risco em pacientes tratados com a digoxina mostrou um efeito substancial do tratamento. Entretanto, nenhuma dessas avaliações tinha poder estatístico para detectar um efeito da terapia da digoxina na sobrevida de pacientes com IC, e o objetivo final na eficácia já estabelecida para o uso de vasodilatadores selecionados na doença.

No estudo PROVED houve também: redução na hospitalização para IC, diminuição dos níveis sanguíneos de uréia e dos níveis séricos de creatinina, aumento na FEVE, e melhora na tolerância ao exercício. No RADIANCE, o grupo digoxina tinha > FEVE, qualidade de vida e tolerância ao exercício^{5,6}.

Análises subseqüentes destes trabalhos mostraram outras informações adicionais importantes: 1) o uso de terapia com digoxina em pacientes com IC resultou numa economia de US 406 milhões⁸; 2) a eficácia de 3 níveis de concentração de digoxina sérica (0,5 a 0,9 ng/mL, > 0,9 a ≤ 1,2 ng/ml e > 1,2 ng/mL) foi avaliada no que diz respeito à FEVE e desfechos dos pacientes. Não houve nenhuma relação entre os níveis de digoxina sérica e mudanças na FEVE, no tempo de caminhada e piora da IC. A incidência de piora da IC no grupo placebo foi de 30% e nos 3 subgrupos da digoxina foi de 6%, 9% e 12%, respectivamente ($P < 0,02$ para os não digoxina versus os subgrupos digoxina)⁹ (Figura 1)

O Digitalis Investigation Group - Grupo de Investigação do Digital (DIG)

O DIG é o maior grupo de estudo de digitais, consistindo em dois estudos (o principal e o auxiliar) num total de 302 centros nos USA e no Canadá. No estudo principal, 6800 pacientes com FEVE ≤ 0,45 foram randomizados para digoxina ou placebo. O grupo placebo recebeu diuréticos (82%) e IECA (95%). E o grupo digoxina recebeu digoxina, diuréticos (81%) e IECA (94%). O

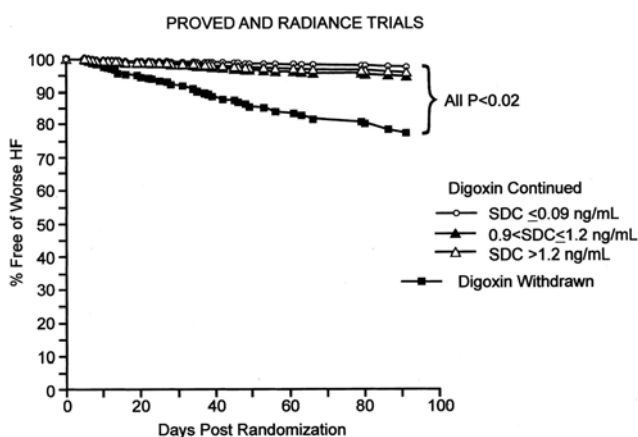


Figura 1. Ausência de piora da insuficiência cardíaca no grupo em que a digoxina foi retirada e no grupo digoxina nas 3 concentrações séricas de digoxina. Modificado Rahimtoola 2004³.

despecho primário foi constituído de mortalidade por todas as causas e os desfechos secundários foram: mortalidade devida a causas cardiovasculares, mortalidade devida á piora da IC e hospitalizações devidas à piora da IC ou outras causas. Após um seguimento médio de 37 meses, os principais achados foram: a digoxina não apresentou nenhum efeito sobre a mortalidade (cardiovascular ou por todas as causas); reduziu a incidência de morte ou hospitalização causadas por piora na IC ($P < 0,001$), hospitalização por piora na IC ($P < 0,001$) e morte causada por piora na IC ($P = 0,06$). A redução foi maior naqueles pacientes com FEVE ≤ 0,25 e nos pacientes com sintomas mais avançados. As curvas de sobrevida de IC e as de hospitalizações, separaram-se desde o início, especialmente no subgrupo de pacientes em que a digoxina foi retirada⁷, confirmando as conclusões alcançadas nos estudos PROVED⁵ e RADIANCE⁶. Os benefícios foram adicionais aos alcançados com o uso de diuréticos e IECA. Em pacientes com níveis registrados de digoxina, mais de 88% estavam incluídos na faixa terapêutica prescrita de 0,5 a 2,0 ng/mL com um mês de tratamento. De maneira geral, houve aproximadamente 10% a menos de hospitalizações por todas as causas cardiovasculares para cada paciente tratado com digoxina. A despeito desses resultados encorajadores, notou-se um aumento nas mortes por outras causas cardíacas (presumivelmente resultantes de formas de taqui ou bradiarritmias, estados de baixo débito e cirurgia cardíaca) no grupo randomizado para receber digoxina⁷.

No estudo auxiliar, 988 pacientes com FEVE > 0,45 (mediana 53%) e ritmo sinusal normal, recebendo inibidores da ECA (>85%) e diuréticos (>80%) foram randomicamente escolhidos para receber placebo ou quatro diferentes doses diárias de digoxina (0,125; 0,25; 0,375 e 05 mg). O desfecho primário foi o a combinação de hospitalização por IC ou da mortalidade por IC. Também a mortalidade por outras causas e hospitalização cardiovascular foram avaliadas, assim como o resultado combinado de hospitalização por IC e mortalidade cardiovascular^{7,10}. Durante um período médio de acompanhamento de 37 meses, 102 pacientes (21%) no grupo digoxina e 119 pacientes (24%) no grupo placebo atingiram o resultado combinado de hospitalização por IC ou mortalidade por IC ($P = 0,136$; RR 0,82; IC 95% 0,63 a 1,07)). Tal resultado apresenta-se consistente com aquele reportado pelo DIG principal. Durante os primeiros 2 anos de acompanhamento depois da randomização, 67 pacientes (14%) no grupo digoxina e 90 pacientes (18%) no grupo placebo experimentaram o desfecho primário combinado ($P = 0,034$; RR, 0,71; IC 95% 0,52 a 0,98)¹⁰. Hospitalizações por IC e mortes por causas cardiovasculares ocorreram em 142 pacientes (29%) no grupo digoxina e em 154 pacientes (31%) daqueles que receberam placebo ($P = 0,269$; RR 0,88; IC 95% 0,70 a 1,11). Dois anos após a randomização, 89 pacientes (18%) no grupo digoxina, comparados com os 113 pacientes (23%) no grupo placebo, sofreram hospitalização por IC ou mortalidade cardiovascular (RR 0,75; IC 95% 0,57 a 0,99; $P = 0,044$).

Houve 115 mortes por todas as causas no grupo digoxina (23%) e 116 no grupo placebo (23%) (RR 0,99; IC 95% 0,76 a 1,28; $P=0,925$). Também não houve diferença significativa na mortalidade resultante da IC ou de causas cardiovasculares. Hospitalizações por piora da IC e por causas cardiovasculares foram semelhantes nos dois grupos, exceto nos 2 primeiros anos de acompanhamento, quando 59 (12%) de pacientes randomizados para o grupo digoxina e 86 (17%) pacientes do grupo placebo foram hospitalizados como por piora na IC (RR 0,66; IC 95% 0,47 a 0,91; $P=0,012$). Hospitalizações por todas as causas não apresentaram diferenças nos dois grupos¹⁰.

Os resultados mostraram que a digoxina não tem efeito favorável na história natural de pacientes ambulatoriais com IC diastólica crônica leve a moderada e ritmo sinusal. Este é um fato importante, uma vez que mais de 50% dos pacientes com IC apresentam IC diastólica. Um achado inesperado no último estudo mostrou que o uso da digoxina esteve associado a um risco aumentado de hospitalização por angina instável, apesar deste dado não resultar numa elevação do risco de infarto do miocárdio. O fato pode ser relacionado ao reportado, mas ainda insuficientemente estudado, efeito da digoxina sobre plaquetas e ativação celular endotelial^{10,11}.

Análise dos subgrupos

Uma análise *post hoc* dos subgrupos mostrou que, ao fim de 5 anos, existe uma diferença absoluta de 5,8% (IC 95% 0,5 a 11,1) entre homens e mulheres, no que diz respeito ao efeito da digoxina sobre a mortalidade por qualquer causa ($P=0,034$ para a interação). Especificamente, mulheres que foram randomicamente escolhidas para o grupo digoxina tiveram um índice mais elevado de morte do que mulheres que foram randomizadas para o placebo (33,1% x 28,9%; diferença absoluta de 4,2%; IC 95% -0,5 a 8,8). Contrastando, o índice foi semelhante entre os homens randomizados para a digoxina ou para o placebo (35,2% x 36,9%; diferença absoluta - 1,6; IC 95% - 4,2 a 1,0). Na análise multivariada, digoxina foi associada a um risco de morte significativamente maior entre as mulheres (RR ajustado para a comparação com placebo 1,23; IC 95% 1,02 a 1,47). No entanto, não teve efeito significativo entre homens (RR 0,93; IC 95% 0,85 a 1,02; $P = 0,014$). Apesar de a dose normal diária da medicação prescrita ter sido semelhante (0,25 mg para os homens e 0,22 mg para as mulheres - $P=0,28$), quando a dose era padronizada de acordo com o índice de massa corporal, os homens receberam doses mais altas do que as mulheres (0,0093 mg x 0,0084 mg por unidade de índice de massa corporal $P<0,001$). Contudo, o nível médio de digoxina sérica foi discretamente mais alto nas mulheres do que nos homens, um mês após o ingresso no estudo (0,9 ng/mL x 0,8 ng/mL $P=0,007$). Isto levanta a possibilidade de haver diferenças associadas ao sexo na farmacocinética da digoxina. A diferença também pode estar associada ao uso de terapia de reposição hormonal associada ao uso de digoxina. O nível médio de digoxina sérica foi o mesmo entre mulheres

e homens 12 meses depois da randomização (0,6 ng/mL x 0,6 ng/mL; $P=0,46$). Hospitalizações por suspeitas de toxicidade relacionada à digoxina foram semelhantes entre homens e mulheres ($P = 0,97$). O estudo, então, aponta para um risco de morte aumentado entre mulheres com IC tratadas com digoxina. Uma vez que o benefício da digoxina em estudos anteriores foi uma pequena redução no desfecho secundário da hospitalização, os autores sugerem que as mulheres podem considerar que o aumento do risco de morte potencial associado com a terapia com digoxina não compensaria a pequena redução no risco de hospitalização. Em outras palavras, eles recomendam muita cautela no uso de digoxina, se é que se deve usá-la, em mulheres com IC¹².

A incidência da arritmia induzida pela digoxina em um nível de 1,7 ng/dL é 10% e em 2,5 ng/mL é 50%, que aumenta com os níveis sanguíneos crescentes¹³. No estudo DIG, a concentração sérica da digoxina $\geq 2,0$ ng/mL, ocorreu em 2,3% dos homens e em 3,4% das mulheres 1 mês após a randomização. Assim, a toxicidade da digoxina pode ter contribuído para o excesso de mortes nas mulheres e para mortes atribuídas como não causadas pela IC no estudo DIG¹².

Digitais e outras drogas que reduzem a mortalidade por IC

É amplamente sabido que muitos estudos sobre digitais foram realizados antes dos estudos com beta-bloqueadores e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs). Vem sendo provado que IECAs melhoram a sobrevida, quando combinados com diuréticos e digitais¹⁴⁻¹⁶. Também os beta-bloqueadores melhoram a sobrevida, quando combinados com diuréticos, digitais e IECA¹⁷⁻¹⁹. Tem-se mostrado que a espironolactona melhora a sobrevida, quando associada a diuréticos, digitais e IECA. Se os pacientes já estão tratados com estas drogas e beta-bloqueadores, seus efeitos benéficos são desconhecidos²⁰. Além da terapia com droga, vários procedimentos melhoraram a sobrevida em pacientes com IC, tais como terapia de ressincronização cardíaca (TRC), e cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs)⁴.

Digitalis na era contemporânea da terapia médica para IC

Além da segurança e eficácia, o impacto da terapia na determinação do prognóstico da IC constitui outra questão importante. Uma ferramenta multifatorial para a determinação do prognóstico da IC, a *Seattle Heart Failure Score* (SHFS), recentemente publicada, incorporou os efeitos dos inibidores da ECA, beta-bloqueadores e dispositivos de assistência ventricular na determinação do prognóstico da IC. A utilidade da terapia com a digoxina, no entanto, como uma potencial variável para o prognóstico do risco de IC, não pôde ser determinada

neste estudo²¹.

Em 2009, Georgiopolou et al. estudaram a utilidade da terapia com digoxina numa coorte de pacientes com IC avançada. Tais pacientes, com indicação para avaliação de transplante cardíaco, estavam em terapia médica contemporânea adequada²². Retrospectivamente, os autores revisaram dados de 455 pacientes com IC avançada (FEVE \leq 30%, classes II a IV da NYHA) encaminhados para avaliação de transplante (idade 52 ± 12 anos). 227 pacientes (49,9%) em terapia com digoxina e 228 sem digoxina. O desfecho primário foi morte (n=101), necessidade de transplante urgente (n=14) ou implantação de aparelho de assistência ventricular esquerda (n=4). Desfechos secundários incluíram IC e hospitalização por todas as causas. Os níveis de digoxina foram medidos em 115 (50%) dos 227 pacientes do grupo de digoxina. A dose média diária de digoxina era de 0,13 mg/dia (25% a 75%: 0,13 a 0,19). O nível médio de digoxina era de 0,75 ng/dL (25% a 75%: 0,5 a 1,4 ng/mL). Entre 43 pacientes que iniciaram a digoxina após a inclusão, 32 tinham as razões documentadas. Tais razões incluíam: a) piora nos sintomas de IC, levando 29 à hospitalização, e b) controle inadequado da FC na fibrilação atrial (FA), em 3. Entre 72 pacientes que interromperam o uso da digoxina após a visita inicial, as razões foram documentadas em 47 e incluíam: a) melhoria dos sintomas, em 29; b) efeitos colaterais gastrointestinais (náusea, anorexia), em 7; c) piora da função renal e/ou dificuldade para manter os níveis terapêuticos, em 7; e d) incompetência cronotrópica, em 4. O tempo médio de acompanhamento foi de 27 meses. 101 dos 455 pacientes (20,7%) morreram (mortalidade anual de 9,4%), 14 sofreram transplante cardíaco e 4 implantaram dispositivos de assistência ventricular esquerda. Portanto, o desfecho primário ocorreu em 119 pacientes (26,2%). Houve 1098 hospitalizações por todas as causas (93 por 100 pacientes/ano); destes, 573 (52,2%) relacionaram-se à IC (48 por 100 pacientes/ano)²².

O uso da digoxina foi avaliado: 1) na coorte original; 2) em um subgrupo de escore de tendência pareado (n=322); 3) como variável dependente do tempo, e 4) após ajuste para a SHFS. Os pacientes estavam em terapia otimizada: moduladores da angiotensina II (92,5%); beta-bloqueadores (91,2%); antagonistas da aldosterona (45,6%) e dispositivos de assistência ventricular (71%). 227 (49,9%) pacientes estavam recebendo digoxina na inclusão. O desfecho primário foi encontrado em 83 dos 277 pacientes (36,6%) tratados com digoxina contra 36 dos 228 (15,8%) pacientes sem a droga (RR 2,28; IC 95% 1,51 a 3,43; $P < 0,001$). A somatória do desfecho primário e hospitalização por IC ocorreu em 63% dos pacientes tratados com digoxina contra 40,4% naqueles que não recebiam a droga (RR 1,71; IC 95% 1,32 a 2,23; $P < 0,001$). As taxas de hospitalização por todas as causas e por IC foram mais altas nos pacientes que tomavam digoxina²². Após o ajustamento para a gravidade da IC, com o SHFS, o uso de digoxina ainda era um preditor significativo de desfecho primário (RR 1,99; IC 95%

1,31 a 3,02; $P = 0,001$). Quando a função renal inicial (creatinina e ureia séricas) foi incluída juntamente com SHFS, o uso da digoxina associou-se a um risco ainda mais alto de desfecho primário (RR 2,03; IC 95% 1,33 a 3,09; $P = 0,001$). Este risco também se ocorreu em pacientes com ritmo sinusal (n = 293; RR 3,19; IC 95% 1,78 a 5,72; $P < 0,001$) comparados com aqueles com FA (n=162; RR 1,29; IC 95% 0,69 a 2,43; $P = 0,421$; $P = 0,033$ para a interação). Este risco persistiu no subgrupo pareado (RR 1,73; IC 95% 1,09 a 2,75; $P = 0,021$) e nos em uso de digoxina dependente do tempo (RR 2,05; IC 95% 1,23 a 3,41; $P = 0,01$). A digoxina esteve associada a redução nas taxas de hospitalização por todas as causas ou por hospitalizações por IC. Tais resultados foram semelhantes quando se avaliou o gênero e a raça. Resumindo, este estudo sugere que a terapia com digoxina pode não ser benéfica para pacientes com IC avançada com indicação de transplante cardíaco que receberam terapia médica ótima. Os autores opinam que a digoxina deve ser usada com muita cautela nestes pacientes, por causa dos riscos de efeitos adversos²².

Francis²³, em 2008, afirmou que, desde que a FA pode ser a causa da piora dos sintomas da IC em 20% a 30% dos casos, e que diminuir a frequência ventricular mais do que corrigir o distúrbio do ritmo subjacente é a opção terapêutica preferida, pequenas doses de digoxina (0,125 mg/dia) podem ser usadas em tais pacientes. O autor sugere também que nunca se deve mudar impensadamente a terapia daqueles que estão se dando bem com ela. Isto é, em pacientes que estão usando digoxina e tolerando-a bem, a concentração da droga deve ser medida e a dose ajustada adequadamente, especialmente quando $\geq 1,2$ ng/dL. Mas não parece uma boa idéia retirar a digoxina de um paciente clinicamente estável. Para Francis, ainda existe um papel para a digoxina em pacientes selecionados com IC crônica, ainda que em escala menor do que já foi um dia²³.

Segundo Gheorghide e Braunwald, o uso da digoxina diminuiu de 80% para menos de 30% nos últimos 10 anos. Todavia, desde que os índices da mortalidade e da re-hospitalização para IC aguda 90 dias depois da alta são tão altos quanto 15% e 30%, respectivamente, e que cada novo agente testado até hoje para a melhora hemodinâmica nas síndromes de IC aguda (que incluem vasodilatadores e agentes inotrópicos) não se mostrou nem eficaz ou seguro, o papel da digoxina nestas condições deve ser reexaminado. Os autores argumentam que a digoxina: 1) melhora agudamente a hemodinâmica, no repouso e no exercício; 2) apresenta ações neuro-hormonais benéficas, não prejudica a função renal e tem um efeito neutro ou benéfico na frequência cardíaca e na pressão sanguínea; 3) é disponível por via oral ou intravenosa; 4) é barata e as concentrações séricas terapêuticas podem ser monitoradas; 5) em doses relativamente baixas resultando em concentrações séricas menores do que 1ng/mL parece reduzir a hospitalização e a mortalidade cardiovascular, particularmente em pacientes com sinais e sintomas graves ou FEVE muito deprimidas; 6) apesar de a droga

ter uma faixa tóxico-terapêutica relativamente estreita, tem-se mostrado que uma dose baixa de digoxina é segura e eficaz²⁴.

Recomendações das diretrizes internacionais para insuficiência cardíaca crônica

A Sociedade Européia de Cardiologia (ESC) recomenda o uso de digoxina (classe I, nível de evidência C) em pacientes de IC sintomáticos com ritmo sinusal e FEVE $\leq 40\%$. Também recomenda, como classe IIa e nível de evidência B, para o controle inicial da frequência ventricular para pacientes com FA rápida e com IC descompensada, previamente ao uso de beta-bloqueadores. A Diretriz afirma que o monitoramento seriado de eletrólitos séricos e da função renal é obrigatório. A ESC contra indica a digoxina para pacientes com bloqueio cardíaco de segundo e terceiro graus, e síndromes de pré-excitação e se há evidência prévia de intolerância à digoxina. A concentração de digoxina deve ser checada precocemente, durante a terapia crônica naqueles com função renal normal²⁵.

O *American College of Cardiology / American Heart Association* recomendam, em suas diretrizes, que os médicos devem considerar a possibilidade de adicionar digoxina ao tratamento de pacientes com sintomas persistentes de IC, durante terapia com diuréticos, e IECA ou BRA e beta-bloqueadores. Se o paciente está tomando digoxina e não faz uso de IECA ou de beta-bloqueador, o tratamento com digital não deve ser abandonado, e, sim, uma terapia apropriada com um antagonista neuro-hormonal deve ser iniciado. A digoxina é rotineiramente prescrita para pacientes com IC e FA crônica, mas os beta-bloqueadores usualmente são mais efetivos quando adicionados à digoxina no controle da resposta ventricular, particularmente durante o exercício. Segundo estas diretrizes, a digoxina não é indicada como terapia primária para a estabilização de pacientes com exacerbação aguda dos sintomas da IC, incluindo aí retenção de líquidos ou hipotensão. As recomendações para o uso de digitais, nestas diretrizes são, agora, IIa^{26,27}.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou recentemente a III Diretriz Para o Tratamento da IC Crônica. Segundo essa Sociedade, digoxina está indicada para pacientes com IC sintomáticos, com disfunção sistólica (FEVE $\leq 45\%$) com ritmo sinusal ou FA, já em uso de terapia ótima (classe I, nível de evidência B). Em pacientes assintomáticos com FEVE $\leq 45\%$ a digoxina pode ser usada para controlar a frequência cardíaca (classe IIa, nível de evidência B). Nunca se deve prescrever para pacientes assintomáticos em ritmo sinusal e para pacientes com a fração de ejeção preservada⁴. Para o manejo de pacientes com IC aguda, a Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a digoxina para pacientes com FEVE $\leq 40\%$ e FA, que são admitidos com uma resposta ventricular ≥ 100 bpm, com

ou sem beta-bloqueadores (classe I, nível de evidência B). Nos pacientes com IC aguda, com FEVE $\leq 40\%$ e ritmo sinusal, as recomendações para o seu uso são IIb, nível de evidência B²⁸.

Conclusões

Digitais, especialmente digoxina, têm sido usados para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca há mais de 200 anos. Apesar dos dados dos estudos clínicos nas últimas duas décadas terem mostrado que há outras classes de drogas que são mais eficazes do que a digoxina em termos de morbidade e mortalidade, constatou-se, nesta revisão, que ainda existe um lugar para a digoxina no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. A tendência racional atual do uso da digoxina é a adequação da dose à idade e à população tratada. Enfim, a digoxina pode não ser tão boa quanto se pensava, mas certamente não é tão ruim quanto recentemente parecia ser.

Recurso financeiro

O trabalho não obteve recurso financeiro.

Conflitos de interesse

Os autores não têm nenhum conflito de interesse a declarar.

Referências

1. Gordon R. A assustadora história da medicina. 1ª ed. São Paulo: Ediouro, 2002:114-117.
2. Hauptman P, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999;99:1265-1270.
3. Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation* 2004;109:2942-2946.
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 supl 1):28-29.
5. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-62.
6. Packer M, Gheorghide M, Young JB, Constantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
7. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
8. Ward RE, Gheorghide M, Young JB et al. Economic outcomes of withdrawal of digoxin in therapy in adult patients in stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:93-101.
9. Adams KR Jr, Gheorghide M, Uretsky BF, et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentration in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:946-953.
10. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic

- heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
11. Chirinos JA, Castrellon A, Zambrano JP, Jimenez JJ, Jy W, Horstmann LL, et al. Digoxin use is associated with increased platelet and endothelial cell activation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:525-529.
 12. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin on the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403-1411.
 13. Thummel KE, Shen DD. Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Gilman AG 10th Edition. New York: McGraw Hill; 2001:1917-1923.
 14. Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
 15. SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide nitrate in the treatment of congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
 17. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 18. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Randomized International Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
 19. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
 20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
 21. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-1433.
 22. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Giamouzis G, Syed AA, Rashad MA, Waheed S, et al. Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy. *Circ Heart Fail* 2009;2:90-97.
 23. Francis GS. The contemporary use of digoxin for the treatment of heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:208-209.
 24. Gheorghide M, Braunwald E. Reconsidering the role of digoxin in the management of acute heart failure syndromes. *JAMA* 2009;302(19):2146-2147.
 25. Dickstein K, Cohen-Solal C, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
 26. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). American College of Cardiology. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf>
 27. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, writing on behalf of the 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult Writing Committee. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1343-82.
 28. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(supl 3):31-32.