

Revigorando os Digitálicos

Artigo de
Atualização

Reviving the Digitalis

*Ricardo Mourilhe Rocha, André Gustavo Mesquita Ferreira, Elias Pimentel Gouvea,
Marcelo Imbroinise Bittencourt, Denílson Campos de Albuquerque*

Universidade do Estado do Rio de Janeiro / Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

O tratamento farmacológico clássico da insuficiência cardíaca (IC) baseava-se somente no uso de digitálicos, diuréticos e vasodilatadores; entretanto, apesar da melhora sintomática inicial, a IC progredia independente do estado hemodinâmico do paciente. Com a descoberta da ativação do sistema neuro-hormonal na fisiopatologia da IC, iniciou-se uma nova era terapêutica com o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, betabloqueadores e a espironolactona, tornando-se responsáveis pela redução de morbidade e mortalidade na IC e modificando a sua evolução. O papel dos medicamentos mais antigos, como os digitálicos e os diuréticos, tornou-se cada vez menos certo na modificação da história natural da IC e, com isso, o digitálico passou a ser progressivamente menos prescrita pelos médicos. Neste artigo será feita uma análise da literatura sobre o uso dos digitálicos na IC, revisando os principais estudos, suas indicações e limitações no manuseio dessa síndrome, e destacando a importância de se rever a necessidade de voltar a prescrevê-los mais em pacientes com IC.

Palavras-chave: Digoxina, Tratamento farmacológico, Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) tem sido reconhecida como uma síndrome complexa com alterações biológicas, funcionais e anatômicas do sistema cardiovascular de caráter progressivo, levando à ativação de diversos mecanismos compensatórios que, mesmo sendo benéficos inicialmente, acabarão contribuindo para a progressão do processo de disfunção ventricular.

The classic pharmacological treatment of heart failure (HF) originally comprised only the use of digitalis, diuretics and vasodilators; however, despite the initial symptomatic improvement, HF evolved independently of the hemodynamic state of the patient. The discovery of the neuro-hormonal system activation in the physiopathology of HF marked a new era in the therapeutics with the use of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptors blockers, betablockers and spironolactone, all of which became responsible for reducing morbidity and mortality in HF patients as well as modifying the evolution of this syndrome. It gradually became questionable as to whether the earlier drugs, such as the digitalis and diuretics, could change the natural course of HF, and soon they were phased out. In this article, we will analyze the literature on the use of the digitalis in HF and revise the main studies, its indications and limitations in the management of this syndrome, reinforcing the importance of reviewing the necessity to prescribe digitalis for patients with HF more frequently.

Key words: Digoxin, Pharmacological treatment, Heart failure

Inicialmente essa síndrome foi vista predominantemente como um problema de retenção de sal e água, causado por anormalidades de fluxo sanguíneo renal. Progressivamente, começou-se a reconhecer uma teoria hemodinâmica na sua fisiopatologia, relacionada a uma redução do débito cardíaco, aumento das pressões de enchimento e vasoconstrição periférica excessiva¹.

Endereço para correspondência: rmourilhe@openlink.com.br

Ricardo Mourilhe Rocha | Rua General Polidoro, 192 - Unidade Coronariana | Botafogo, Rio de Janeiro - RJ | 20551-030

Recebido em: 15/03/2006 | Aceito em: 3/04/2006

O reconhecimento dessa associação forneceu o racional para o uso de agentes inotrópicos e vasodilatadores intravenosos para melhorar o desempenho cardíaco.

Por muitas décadas, a estratégia terapêutica da IC baseava-se somente no uso de digitálicos, diuréticos e vasodilatadores, tendo como base o conhecimento científico vigente na época. Apesar desses avanços terapêuticos, permanecia evidente que mesmo havendo melhora sintomática inicial, a IC progredia independente do estado hemodinâmico do paciente. Assim, desenvolveu-se o modelo neuro-hormonal¹ da IC. De acordo com esse modelo, a IC progride em conseqüência da liberação de moléculas biologicamente ativas que exercem efeitos tóxicos no coração e na circulação².

Nas últimas duas décadas, o tratamento da IC veio se desenvolvendo, e agora está direcionado para a atenuação de ativação neuro-hormonal com o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores e a espirolactona. Como os antagonistas neuro-hormonais demonstram prolongar a sobrevida em pacientes com IC³⁻⁵, o papel dos medicamentos mais antigos, como os digitálicos e os diuréticos, tornou-se cada vez menos certo na modificação da história natural da IC.

Digitálicos

Os glicosídeos cardíacos têm sido utilizados há séculos como agentes terapêuticos. Os compostos que contêm a porção molecular comum a estes agentes, um núcleo esteróide de aglicona na qual se acopla um anel de lactona insaturada, são encontrados em muitas plantas e em várias espécies de sapos. A primeira descrição sobre a utilização de glicosídeos digitálicos na IC foi feita em 1785, quando William Withering publicou um trabalho original descrevendo os efeitos terapêuticos e tóxicos das folhas secas da *digitalis purpuria* (dedaleira roxa) em pacientes que sofriam de hidropisia⁶.

Embora a digoxina continue a ser vista como benéfica em pacientes com IC e fibrilação atrial (FA), seu papel em pacientes com IC e ritmo sinusal tem sido desafiador. Em 1922, em uma edição da *Oxford Medicine*, argumentou-se que essas drogas eram eficientes, independentes da presença de pulso irregular, porém havia poucos estudos para suportar esta discussão. Em 1938, Cattell e Gold mostraram pela primeira vez um efeito inotrópico direto dos digitálicos no músculo cardíaco. Pelos anos

seguintes, os digitálicos continuaram a ser uma parte importante do manuseio da IC. Os aspectos prejudiciais da terapia com digoxina não foram considerados importantes até haver relatos de morte excessiva em sobreviventes de infarto do miocárdio relacionados à digoxina^{7,8}.

Na década de 70, estudos não-controlados observaram que a retirada da digoxina não produziu qualquer efeito de piora na IC, levantando-se questionamentos sobre a eficácia do medicamento⁹⁻¹⁰. Na década de 80, pequenos estudos com pouco rigor científico demonstraram que não havia melhora da capacidade de exercício e sintomas da IC com o uso da digoxina e que havia muitos efeitos tóxicos¹¹⁻¹². Apenas nos anos 90, com os resultados dos grandes estudos clínicos randomizados¹³⁻¹⁵, ficou demonstrada a eficácia e segurança da digoxina no tratamento da IC com ritmo sinusal. Assim, a digoxina tornou-se o glicosídeo cardíaco mais prescrito, devido à sua farmacologia convincente, às vias alternativas de administração e à disponibilidade de técnicas de mensuração do nível sérico.

Mecanismos de ação da digoxina

Um dos principais benefícios da digoxina na IC se deve ao seu efeito inotrópico positivo. Esse mecanismo de ação está relacionado à inibição da atividade enzimática das proteínas de membrana Na⁺/K⁺ ATPase.

A digoxina, provavelmente, compete com o potássio no sítio de ligação do K⁺ na bomba, cuja principal ação é trocar o Na⁺ intracelular pelo K⁺ extracelular. O Na⁺ extracelular também é trocado pelo Ca⁺⁺ intracelular por um mecanismo de difusão facilitada independente de energia. Portanto, se a bomba de Na⁺/K⁺ ATPase é inibida, o Na⁺ intracelular aumenta, inibindo o gradiente de concentração que guia o mecanismo de troca de Na⁺ por Ca⁺⁺. Em resumo, isso resulta num aumento do Ca⁺⁺ intracelular, e este Ca⁺⁺ pode então ser usado direta ou indiretamente no mecanismo de excitação-contracção, prolongando a contracção das fibras miocárdicas.

Esse mecanismo é responsável pela resposta farmacodinâmica benéfica dos inotrópicos positivos. Entretanto, os glicosídeos cardíacos possuem outras propriedades farmacológicas que também influenciam a função cardíaca. Atualmente, já é demonstrado que a digoxina exerce um efeito inotrópico positivo em doses maiores ($\geq 0,25$ mg/dia); entretanto, em doses menores ($< 0,25$ mg/dia) esta droga exerce efeitos

neuro-hormonais e tem pouca atividade inotrópica¹²⁻¹⁵.

O efeito neuro-hormonal da digoxina foi inicialmente demonstrado em um pequeno estudo em 1987¹⁶. Seus resultados, que foram validados por outros estudos^{17,18}, mostraram que a digoxina reduz os níveis séricos de norepinefrina. Parte da explicação para esses efeitos está no aumento do barorreflexo de receptores que está deprimida na IC¹⁹.

O estímulo vagal com doses terapêuticas de digoxina pode resultar num efeito cronotrópico negativo, causando bradicardia. Outro mecanismo que contribui para a bradicardia é o efeito direto da digoxina no nódulo AV, aumentando seu período refratário e lentificando a condução do impulso do nó AV ao ventrículo. A ação excessiva desses mecanismos também pode resultar em bloqueios cardíacos de diversos graus, que é uma das características da intoxicação digitálica.

Adicionalmente, o aumento do cálcio intracelular resultante do mecanismo de ação da digoxina também predispõe os tecidos de condução (nó sinoatrial, feixe de His e fibras de Purkinje) ao disparo prematuro, por tornar mais positivo o potencial de repouso de membrana. Isto contribui para os efeitos pró-arrítmicos da digoxina.

A digoxina produz efeitos diferentes no coração normal e no coração insuficiente. Enquanto pode produzir algum aumento leve da força de contração, a digoxina não aumenta intensamente o débito cardíaco no coração saudável. Entretanto, seus efeitos tóxicos (bloqueio AV e arritmias ventriculares) podem ser letais em pacientes saudáveis. A razão para esta ação diferente não é bem conhecida.

Evidências de eficácia e segurança da digoxina na IC

O papel da digoxina no tratamento da IC tem sido estudado ao longo dos anos, e continua a ser controverso. Na última década, estudos duplo-cegos, randomizados e placebo-controlados, renovaram os interesses do uso da digoxina no tratamento da IC. Um estudo¹⁸ demonstrou que a digoxina quando comparada com o placebo, melhora os sinais e alivia os sintomas de pacientes com IC que estão em ritmo sinusal e em uso regular de diuréticos. Os benefícios da digoxina são mais evidentes em pacientes com IC grave, galope de B3, sobrecarga ventricular esquerda e baixa fração de ejeção do VE. Entretanto, a maioria desses estudos

empregou um pequeno número de pacientes, com curto período de acompanhamento e pouco significado estatístico.

Em 1993, os estudos PROVED¹³ e RADIANCE¹⁴ examinaram os efeitos da retirada da digoxina em pacientes com IC estável de grau leve a moderado (Classe funcional II e III – NYHA) e disfunção sistólica do VE (FE $\leq 35\%$).

No estudo PROVED¹³ foram estudados 113 pacientes com IC em uso de digoxina e diuréticos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 42 continuaram a usar digoxina, e 46 descontinuaram a droga, passando a usar placebo. Os pacientes do grupo-placebo demonstraram uma piora significativa da capacidade de exercícios, piora da FE do VE, aumento do peso, da frequência cardíaca e dos níveis de creatinina sérica, além de maior descompensação da IC, quando comparado ao grupo da digoxina.

A melhor evidência da eficácia da digoxina na melhora de sintomas em pacientes com IC em ritmo sinusal vem do estudo RADIANCE¹⁴. Esse estudo avaliou 178 pacientes em uso concomitante de digoxina, diuréticos e IECA. Após um período de estabilização clínica, os pacientes foram divididos em dois grupos: um com 85 pacientes, que continuou a terapia com digoxina, e outro com 93 pacientes, que passou a receber placebo. Nos pacientes que usaram placebo houve uma piora da classe funcional da IC, da capacidade de exercícios e da fração de ejeção do VE.

Ambos os estudos demonstraram que a digoxina preveniu a deteriorização clínica e a hospitalização, e melhorou a tolerância ao exercício e a função ventricular esquerda, mesmo nos pacientes com IC leve. Baseado nesses resultados, a terapia com digoxina mostrou-se eficaz em pacientes com IC leve e moderada, apesar de a magnitude desse efeito ser considerada modesta, não apresentando qualquer benefício na sobrevida desses pacientes (Tabela 1).

O estudo DIG¹⁵, publicado em 1997, foi único estudo randomizado e placebo-controlado a avaliar desfechos de morbimortalidade da digoxina nos pacientes com IC e ritmo sinusal. Os 3397 pacientes estudados foram randomizados para receber digoxina e 3403 para o grupo-placebo. Os pacientes que receberam digoxina apresentaram uma redução significativa da admissão hospitalar quando essa droga foi associada a diuréticos e inibidores da ECA (Tabela 2)¹³. Comparada com o grupo-placebo, o grupo tratado com digoxina teve 270 pacientes a menos internados por piora da IC ($p < 0,001$). Além

Tabela 1
Estudos randomizados com digoxina na IC

	PROVED ¹⁷		RADIANCE ¹⁸		DIG ¹⁹	
	Placebo	Digoxina ⁺	Placebo	Digoxina ⁺	Placebo	Digoxina ⁺⁺
n	46	42	93	85	3403	3397
Média de idade (anos)	64	64	59	61	63	63
Homens (%)	80,0	90,0	82,0	71,0	77,0	78,0
NYHA II (%)	83,0	83,0	75,0	71,0	55,0	53,0
NYHA III (%)	15,0	17,0	25,0	29,0	31,0	31,0
NYHA IV (%)	–	–	–	–	2,0	2,0
FEVE (%)	29,0	27,0	28,0	26,0	28,0	29,0
Hipertensão (%)	–	–	–	–	46,0	45,0
Fibrilação atrial (%)	0 *	0 *	0 *	0 *	0 *	0 *
Angina (%)	–	–	–	–	26,0	27,0
Uso de IECA (%)	0 *	0 *	100 *	100 *	95,0	94,0
Acompanhamento (meses)	3		3		37	
Piora da IC (%)	39,0	19,0	25,0	4,7	34,7 **	26,8 **
	PROVED ¹⁷		RADIANCE ¹⁸		DIG ¹⁹	
RR absoluto (%)	20,0		20,3		7,9	
RR relativo (%)	51,0		81,0		28,0	
Valor de p	0,039		< 0,001		< 0,001	

+ descontinuou; ++ uso prévio de digoxina em 44%; * no desenho do estudo; ** hospitalização por piora da IC

disso, menos 626 pacientes com digoxina foram internados com diagnóstico de IC descompensada com primeiro diagnóstico (1927 com digoxina x 2553 com placebo). Houve ainda uma redução substancial na hospitalização por piora da insuficiência cardíaca e uma redução pequena na hospitalização por todas as causas (Tabela 2). Nesse mesmo estudo¹⁵, a terapia com digoxina mostrou ser muito mais benéfica em pacientes com FE \leq 25%, aumento da área cardíaca (índice cardiotorácico >0,55) e em classe funcional III ou IV (NYHA), indicando que a digoxina é clinicamente benéfica em subgrupos de pacientes com IC grave. Entretanto, nenhuma diferença foi demonstrada na mortalidade por todas as causas entre os pacientes em uso da digoxina e o grupo-placebo.

Embora cerca de 44% dos pacientes randomizados tenham recebido previamente terapia com digoxina,

uma análise dos subgrupos não sugeriu nenhuma diferença de resposta entre esses e os outros pacientes estudados. Essa análise também sugeriu que pacientes com insuficiência cardíaca mais grave, identificados por uma pior classe funcional (NYHA), maior relação de índice cardiotorácico e baixa fração de ejeção, tiveram o maior benefício relativo e absoluto com a digoxina (Tabelas 1 e 2).

Recentemente foi publicada uma nova análise *post-hoc* do estudo DIG²⁰ que mostrou redução de hospitalizações e também de mortalidade em todos os pacientes com IC, incluindo aqueles com função sistólica preservada, quando os níveis séricos de digoxina estavam entre 0,5ng/ml-0,9ng/ml. Entretanto, deve-se ter cautela, pois as análises *post-hoc* podem ter resultados meramente ao acaso. Além disso, não se sabe se esses níveis de digoxina

Tabela 2
Resultados do Estudo DIG¹⁹

Parâmetros	Placebo (n=3403)		Digoxina (n=3397)		Valor de p
	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	
Causa de Morte					
Todas as Causas	1194	35,1	1181	34,8	0,80 (NS)
Cardiovascular	1004	29,5	1016	29,9	0,78 (NS)
Piora da ICC	449	13,2	394	11,6	0,06 (NS)
Razão de Hospitalização					
Cardiovascular	1850	54,4	1694	49,9	<0,001
Piora da ICC	1180	34,7	910	26,8	<0,001
Todas as causas	2282	67,1	2184	64,3	0,006

NS = não significativo

foram escolhidos após a reavaliação dos dados e se todos os pacientes tinham os níveis séricos de digoxina mensurados; portanto, pode haver vieses de seleção e confusão. Esse trabalho contribui bastante, pois relembra a importância do uso do digitalico em pacientes com IC. Não se deve esquecer que nos ensaios com os IECAs, BRAs e betabloqueadores uma grande parcela dos pacientes estava em uso concomitante de digital, que é uma droga de baixo custo, e que não há certeza se a sua utilização influenciou os benefícios encontrados com os outros medicamentos.

Qual a posologia ideal da digoxina?

Quando a digoxina era considerada principalmente como uma droga inotrópica, utilizavam-se geralmente altas doses (>0,25mg/dia) e a incidência de eventos adversos era muito maior. Nos estudos PROVED¹³ e RADIANCE¹⁴, a dose média de digoxina foi de 0,375mg/dia. Entretanto, um estudo²¹ utilizando uma subpopulação do RADIANCE mostrou que aumentando a dose média da digoxina de 0,2mg/dia para 0,39mg/dia não havia melhora significativa nos sintomas de IC, no tempo de exercícios ou nos níveis séricos de norepinefrina²¹.

Embora alguns investigadores defendam que se devam acompanhar os níveis séricos da digoxina no tratamento da IC, poucas evidências suportam essa abordagem²². A digoxinemia deve ser avaliada em pacientes com suspeita de toxicidade da droga, mas não para determinar a eficácia da droga.

O estudo DIG não especificou um nível terapêutico ideal da digoxina; em vez disso, utilizou um nomograma para prever a dose inicial recomendada da digoxina. A dose diária média de digoxina utilizada nesse estudo foi de 0,25mg/dia, a concentração média da digoxina sérica foi de 0,86ng/ml com 1 mês, e de 0,80ng/ml após um ano.

Quando doses menores de digoxina são utilizadas, os efeitos colaterais diminuem significativamente, especialmente as arritmias ventriculares. O emprego de doses menores é particularmente importante em pacientes idosos, porque os sinais de toxicidade da droga são mais difíceis de serem reconhecidos nessa população²². Atualmente, a dose que normalmente se emprega nos pacientes com IC varia entre 0,125mg/dia e 0,25mg/dia, com uma meta de manter os níveis séricos da droga em valores menores do que os desejados antigamente (idealmente entre 0,5ng/ml-0,8ng/ml), para se evitar efeitos tóxicos. Doses maiores que 0,25mg/dia são geralmente desaconselhadas.

A função renal exerce grande influência na farmacocinética da digoxina, sendo um fator importante na determinação da dose a ser empregada. Diversas medicações podem influenciar os níveis séricos da digoxina (Quadro 1). Conseqüentemente, o reconhecimento de condições patológicas e medicações concomitantes que influenciam na farmacocinética da digoxina podem ser de fundamental importância para se garantir maior eficácia e segurança da droga²³ (Quadro 2).

Quadro 1 Interação de drogas com Digoxina

Drogas que aumentam a concentração da digoxina

- Diuréticos: espironolactona, amilorida, triantereno
- Antiarrítmicos: quinidina, amiodarona
- Antagonistas do cálcio: verapamil, mínimo efeito com nifedipina e diltiazem
- Inibidores da HMG CoA redutase: atorvastatina em altas doses (80mg/dia)
- Antibióticos macrolídeos: eritromicina, claritromicina, roxitromicina
- Benzodiazepínicos: alprazolam

Drogas que diminuem a concentração da digoxina

- Rifampicina: induz secreção tubular mediada por glicoproteína
- Antiácidos líquidos: reduzem a absorção de digoxina

Drogas que aumentam o efeito da digoxina

- Diuréticos: via hipocalemia

Quadro 2 Fatores que alteram a probabilidade de toxicidade com a Digoxina

Aumenta Toxicidade	Diminui Toxicidade
Hipocalemia	Hipercalemia
Hipercalemia	Hipocalcemia
Hipotireoidismo	Hipertireoidismo
Hipoxia / Acidose	Neonatos

As reações adversas da digoxina são geralmente doses-dependentes e ocorrem em níveis terapêuticos elevados. A incidência atual da toxicidade da digoxina pode ser menor do que historicamente reportada²⁴. As reações adversas são menos comuns quando a digoxina é utilizada nas doses terapêuticas recomendadas e quando é dada atenção especial às condições médicas e medicações concomitantes.

As principais manifestações de toxicidade da digoxina incluem arritmias (aritmias atriais, ectopias ventriculares, bigeminismo, bloqueios cardíacos, arritmias ventriculares malignas, como TV/FV), sintomas gastrintestinais (anorexia,

náuseas, vômitos e diarreia), sintomas neurológicos (cefaléia, fraqueza, tonteira e confusão mental) e efeitos visuais (visão borrada, cromatopsia). Muitos pacientes adultos com toxicidade clínica apresentam níveis séricos de digoxina maiores que 2ng/ml (2,6nmol/L). Condições como hipocalcemia, hipomagnesemia ou hipotireoidismo podem predispor os pacientes a apresentarem reações adversas mesmo com concentrações séricas menores de digoxina²⁴ (Quadro 2).

Digoxina em pacientes com IC e Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial (FA) está associada ao aumento substancial da morbidade em pacientes com IC, relacionado principalmente com piora dos sintomas, progressão da IC e aumento de eventos tromboembólicos. Terapias farmacológicas e não-farmacológicas para o controle de frequência e ritmo geralmente reduzem ou eliminam os sintomas da FA.

Apesar do grande avanço no arsenal terapêutico da insuficiência cardíaca na última década, poucas mudanças ocorreram no manejo da FA ao longo do tempo, com foco em três metas terapêuticas importantes: 1) o controle da frequência cardíaca, 2) a restauração e manutenção do ritmo sinusal e 3) a prevenção de complicações tromboembólicas.

No que diz respeito à terapia farmacológica na FA, uma pesquisa americana²⁵ (*National Ambulatory Medical Care Survey - NAMCS*) realizada entre 1991 e 2000, avaliou as tendências no tratamento da FA, em termos de medicamentos prescritos, analisando 1355 visitas ambulatoriais em pacientes com FA, e desenvolveu um modelo multivariado de preditores independentes para o uso desses medicamentos (Tabela 3).

Os investigadores esperavam que, ao longo desses anos, a digoxina fosse, em grande parte, substituída pelos betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, e que o uso de anticoagulantes orais e novos medicamentos para manutenção do ritmo sinusal, tal como amiodarona, tivessem seu uso aumentado. Esse estudo observou que os agentes de controle de FC permaneceram como as drogas mais comumente prescritas na FA e, como esperado, o uso da digoxina declinou significativamente, porém não foi substituído por um aumento igualmente significativo no uso de betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. Os estudos anteriores tinham indicado que a digoxina era menos eficiente que os betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio no controle da taquicardia relacionada ao esforço. Esses resultados, indicando que o declínio do uso da digoxina na FA não se acompanhou do aumento do uso de outras medicações para o controle da FC, não podem ser entendidos como uma subutilização dos agentes betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio nessa patologia; para isso, novos estudos devem ser realizados a fim de esclarecer essa questão. Os autores informam ainda que não foi encontrado nenhum preditor significativo para o uso de drogas para o controle de FC. Por outro lado, o uso de drogas para a manutenção do ritmo sinusal foi significativamente mais associado a pacientes masculinos e que tiveram a visita de um cardiologista.

Os resultados de um estudo²⁶ recente mostraram uma tendência de menor taxa de recorrência precoce de FA nas primeiras 24 horas após cardioversão em pacientes recebendo drogas para o controle do ritmo. Entretanto, ainda há uma incidência alta de fracasso terapêutico com antiarrítmicos com um mês, o que sugere que a terapia de controle da frequência mais anticoagulação deve ser a preferida em pacientes com FA de início recente, particularmente se a FA recorreu após a cardioversão.

Tabela 3
Drogas utilizadas em pacientes com FA

Agentes Farmacológicos	1991-1992 (%)	1999-2000 (%)	Valor de p
Agentes de controle de FC	71,6	56,2	0,01
Digoxina	64,4	36,7	<0,001
Betabloqueadores	16,3	22,2	0,09
Antagonistas do canal de cálcio	15,8	13,5	0,13
Agentes de manutenção de ritmo sinusal	9,8	12,2	0,88
Quinidina	5,0	0,0	0,01
Amiodarona	0,2	6,4	<0,001
Agentes antitrombóticos	35,9	46,4	0,05
Anticoagulantes orais (pacientes ≥80 anos)	14,3	47,5	<0,001
Anticoagulantes - pacientes com alto risco de AVE	25,0	46,5	0,002

Fonte: *National Ambulatory Medical Care Survey - NAMCS*²⁵

A digoxina tem um papel limitado, porém útil, seja isoladamente ou em combinação com outros agentes, como os betabloqueadores ou antagonista do cálcio, em obter controle de resposta ventricular em pacientes com FA. Nos que apresentam um estilo de vida predominantemente sedentário (particularmente na população idosa), a digoxina isoladamente pode ser o agente de escolha²⁷.

Em pacientes com FA e IC, tanto a digoxina quanto os betabloqueadores reduzem a resposta ventricular e ambos podem melhorar sintomas, entretanto, apenas os betabloqueadores têm mostrado melhorar o prognóstico. Sendo assim, se a terapia combinada não se mostrasse superior ao uso de betabloqueadores isoladamente, o tratamento de pacientes com FA com IC poderia ser simplificado, suspendendo-se o digital. Essa questão foi discutida em recente estudo²⁸ randomizado, placebo-controlado, que avaliou o benefício do uso do carvedilol e da digoxina isoladamente, e das duas drogas em combinação no manuseio de 47 pacientes com FA e IC (FE média 24%). Os resultados mostraram que a terapia combinada, quando comparada com a digoxina isoladamente, reduziu a resposta ventricular na monitorização com Holter de 24h ($p < 0,0001$) e durante o exercício submáximo ($p < 0,05$), havendo ainda melhora da fração de ejeção (FE) do VE ($p < 0,05$) e da escala de sintomas ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre digoxina e carvedilol isoladamente, na análise de qualquer variável. A média de frequência ventricular aumentou e a de FE do VE diminuiu quando os pacientes em uso de terapia combinada passavam a utilizar carvedilol isoladamente. O teste de caminhada de seis minutos não foi significativamente influenciado por qualquer terapia. Portanto, a combinação de carvedilol mais digoxina geralmente parece ser superior à terapia com qualquer uma dessas drogas isoladamente no manuseio da FA em pacientes com IC²⁸.

A digoxina é segura em mulheres?

As características epidemiológicas, causais e prognósticas da IC variam entre homens e mulheres, e as diferenças dos efeitos da digoxina entre os sexos não foram avaliadas em nenhum ensaio clínico para se afirmar que essa droga seria segura nesses dois grupos.

Uma subanálise²⁹ do estudo DIG deixou alguns investigadores preocupados e criou uma grande discussão na comunidade científica. Havia uma diferença absoluta de 5,8% (IC 95% [0,5 a 11,1]) entre homens e mulheres no efeito da digoxina sobre a taxa de morte por qualquer causa ($p = 0,034$). Especificamente, mulheres randomizadas para digoxina tiveram uma maior taxa de morte do que as do grupo-placebo (33,1% vs 28,9%; diferença absoluta de 4,2%, IC 95% [-0,5 a 8,8]). Em contraste, a taxa de mortalidade era semelhante entre homens no grupo da digoxina ou placebo (35,2% vs 36,9%; diferença absoluta de 1,6%; IC 95% [-4,2 a 1,0]). Na análise multivariada, a digoxina foi associada a um risco mais alto de morte entre mulheres (RR 1,23; IC 95% [1,02 a 1,47]), e não teve nenhum efeito significativo entre homens (RR 0,93; IC 95% [0,85 a 1,02]; $p = 0,014$) (Tabela 4). Essa análise indica que uma das drogas cardiovasculares mais antigas atualmente em uso pode realmente aumentar em até 4% o risco de morte em mulheres com IC quando comparada ao placebo, o que representa um caso de morte a mais em cada 25 mulheres que usam digoxina.

Há pelo menos três razões possíveis para explicar por que as mulheres tiveram maior taxa de mortalidade com digoxina nesse estudo²⁹; 1) do ponto de vista estatístico, qualquer análise *post-hoc* de um estudo randomizado está sujeita a questionamento. O estudo DIG não foi desenhado para examinar diferenças entre os sexos na resposta à digoxina; portanto, qualquer conclusão concernente a diferenças tem um valor estatístico abaixo do ideal. Assim, o achado de

Tabela 4

Taxa de morte e hospitalização em homens e mulheres em uso de digoxina

Desfecho	Homens		p	Mulheres		p	Diferença absoluta entre os sexos (%)*
	digoxina (%)	placebo (%)		digoxina (%)	placebo (%)		
Morte por todas as causas	35,2	36,9	0,22	33,1	28,9	0,078	5,8
Morte por causa cardiovascular	30,5	31,1	0,66	27,8	24,1	0,098	4,3
Morte por piora da IC	11,4	13,6	0,015	12,4	11,9	0,75	2,8
Hospitalização por piora da IC	25,8	34,7	<0,0013	0,23	4,4	0,079	4,7

*Diferença absoluta entre os efeitos da digoxina comparada com os efeitos do placebo entre mulheres e o mesmo efeito comparativo entre os homens; O valor de p foi significativo para morte por todas as causas ($p = 0,034$) e marginalmente significativo para hospitalização por piora da IC ($p = 0,053$), quando comparado entre os sexos.

maior mortalidade em mulheres com digoxina pode representar mais um artefato estatístico do que um fenômeno real; 2) os níveis de digoxina sérica nas mulheres, pelo menos nas que tiveram a digoxinemia registrada, pareciam ser mais altos do que nos homens, portanto as diferenças nos resultados encontrados talvez pudessem estar mais relacionadas ao nível de digoxina sérica e não ao sexo. Se isto fosse verdadeiro, talvez o excesso de mortalidade pudesse ser mitigado justamente por usar doses mais baixas de digoxina. Entretanto, como não era necessário o registro dos níveis de digoxina, havia relativamente poucos pacientes com esses valores anotados, desta forma, não seria possível saber se estes níveis eram realmente mais altos nas mulheres; 3) finalmente, talvez as mulheres sejam somente mais sensíveis à digoxina.

Um dos efeitos tóxicos bem documentados dos digitálicos são as arritmias malignas. Essas arritmias podem levar à morte súbita, principalmente em pacientes com níveis séricos elevados e que apresentem alterações metabólicas, como hipopotassemia. Um achado intrigante é que o aumento da mortalidade entre mulheres tomando digoxina não foi acompanhado por um aumento da hospitalização; esse achado sugere que a morte súbita possa ser uma justificativa do aumento da mortalidade. Todos esses resultados poderiam ser explicados por uma maior sensibilidade das mulheres à digoxina, ou pelas alterações metabólicas que provocam arritmias induzidas pelo digital³⁰.

Concluindo, o que se tem de definitivo sobre o uso da digoxina em mulheres com IC é que ela pode aumentar o risco de morte e a sua prescrição só deve ser feita após a otimização das doses dos betabloqueadores e IECAs.

Digoxina em pacientes com função sistólica do VE preservada

O tratamento de pacientes com IC associada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo tem sido muito estudado nas últimas décadas. Em contraste, é pouco conhecido o tratamento de pacientes com IC e função sistólica preservada.

As medidas apropriadas na abordagem de pacientes com disfunção diastólica incluem o diagnóstico e tratamento da doença de base, como isquemia miocárdica (se presente) e o tratamento agressivo

de hipertensão (se necessário). A terapia com digitálicos foi considerada imprópria nesses pacientes.

No estudo DIG¹⁵, um subgrupo de quase 1000 pacientes com fração de ejeção do VE >45% obteve uma redução dos sintomas congestivos semelhante a pacientes com uma FE entre 25% e 45%. Esse efeito pode ser resultado da capacidade da digoxina em reduzir atividades neuro-hormonais; entretanto, as informações sobre o efeito de digoxina em pacientes com IC e função sistólica preservada é limitado e não suporta o uso rotineiro da droga nesse cenário, pelo menos até que resultados de mais estudos estejam disponíveis.

Atualmente, o uso da digoxina é provavelmente impróprio em pacientes com função sistólica do VE preservada, como também não parece útil em pacientes com IC por síndrome de alto débito, como anemia ou tireotoxicose.

Considerações finais sobre a digoxina

- Os efeitos da digoxina na redução de mortalidade de pacientes com IC necessitam ser reavaliados em novos ensaios clínicos.
- A digoxina mantém a estabilidade clínica e aumenta a capacidade ao exercício em pacientes com IC sintomática (classes funcionais II, III e IV da NYHA).
- Maiores benefícios são observados em pacientes com IC grave, cardiomegalia e presença de terceira bulha cardíaca.
- Deve ser usada como droga de primeira linha em pacientes com IC que estão em ritmo de fibrilação atrial, associada aos demais medicamentos para IC.
- Deve ser usada como associação, salvo contra-indicações, aos inibidores da ECA e/ou BRAs, betabloqueadores e espirolactona em pacientes com IC sintomática que estão em ritmo sinusal.
- Existem recomendações atuais da utilização da digoxina em doses mais baixas, com uma meta de manter os níveis séricos da droga em valores menores do que os desejados antigamente (idealmente entre 0,5ng/ml-0,8ng/ml).

Referências

1. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol.* 1993;71:3C-11C.

2. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*. 1991;69:1185-195.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
4. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-435.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-355.
6. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy and other diseases. In: Willius FA, Keys TE (eds). *Classics of cardiology: a collection of classic works on the heart and circulation with comprehensive biographic accounts of the authors*. Malabar, Fla: Krieger;1983.
7. Ryan TJ, Bailey KR, McCabe CH, et al. The effects of digitalis on survival in high-risk patients with coronary artery disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation*. 1983;67:735-42.
8. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. Effect of digitalis treatment on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1985;55:623-30.
9. Hull SM, Mackintosh A. Discontinuation of maintenance digoxin therapy in general practice. *Lancet*. 1977;2(8047):1054-1055.
10. Gheorghide M, Beller G. Effects of discontinuing maintenance digoxin therapy in patients with ischaemic heart disease and congestive heart failure in sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 1983;51:1243-250.
11. Fleg JL, Rthfeld B, Gottlieb SH. Effect of maintenance digoxin therapy on aerobic performance and exercise left function in mild to moderate heart failure due to coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:743-51.
12. Ware JA, Snow E, Luchi JM, et al. Effect of digoxin on ejection fraction in elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 1984;32(9):631-35.
13. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. (PROVED Investigative Group). 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(4):955-62.
14. Packer M, Gheorghide M, Young JB, 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):1-7.
15. DIG Trial Investigators. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33.
16. Alicandri C, Fariello R, Boni E, et al. Captopril versus digoxin in mild-moderate chronic heart failure: a crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;9(suppl 2):S61-67.
17. Gheorghide M, Hall V, Lakier JB, et al. Comparative hemodynamic and neurohormonal effects of intravenous captopril and digoxin and their combinations in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:134-42.
18. van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, Dunselman PH, et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT). *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1564-573.
19. Watanabe AM. Digitalis and the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:35A-42A.
20. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post-hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006;27:178-86.
21. Gheorghide M, Hall VB, Jacobsen G, et al. Effects of increasing maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1995;92:1801-807.
22. Packer M, Cohn JN, on behalf of the Advisory Council to Improve Outcomes Nationwide in Heart Failure. Consensus recommendations for the management of heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83:1A-38A.
23. Cauffield JS, Gums JG, Grauer K. The serum digoxin concentration: ten questions to ask. *Am Fam Physician*. 1997;56:495-503;509-10.
24. Williamson KM, Thrasher KA, Fulton KB, et al. Digoxin toxicity: an evaluation in current clinical practice. *Arch Intern Med*. 1998;158:2444-449.
25. Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):55-60.
26. Li H, Riedel R, Oldemeyer B, et al. Comparison of recurrence rates after direct-current cardioversion for new-onset atrial fibrillation in patients receiving versus those not receiving rhythm-control drug therapy. *Am J Cardiol*. 2004;93:45-48.
27. Campbell TJ, MacDonald PS. Digoxin in heart failure and cardiac arrhythmias. *Med J Aust*. 2003;179(2):98-102.
28. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1944-951.
29. Eichhorn EJ. Digoxin - new perspective on an old drug. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1394-395.
30. Rathore SS. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1403-411.