

# Interrupção da digoxina e desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida



Awais Malik, MD,<sup>a,b</sup> Ravi Masson, MD,<sup>a,b</sup> Steven Singh, MD,<sup>a,b</sup> Wen-Chih Wu, MD,<sup>c,d</sup> Milton Packer, MD,<sup>e</sup> Bertram Pitt, MD,<sup>f</sup> Finn Waagstein, MD, PHD,<sup>g</sup> Charity J. Morgan, PHD,<sup>a,h</sup> Richard M. Allman, MD,<sup>h,i</sup> Gregg C. Fonarow, MD,<sup>j</sup> Ali Ahmed, MD, MPH<sup>a,b,i</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** Os efeitos prejudiciais da interrupção da digoxina nos desfechos de pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca (IC) crônica com fração de ejeção reduzida (ICFER) que receberam inibidores da enzima conversora de angiotensina são bem documentados.

**OBJETIVOS** Os autores buscaram determinar a relação entre interrupção da digoxina e desfechos em pacientes hospitalizados com ICFER que receberam terapias medicamentosas orientadas por diretrizes e consideradas mais contemporâneas, incluindo betabloqueadores e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides.

**MÉTODOS** Dos 11.900 pacientes hospitalizados com ICFER (FE  $\leq$ 45%) identificados ao se relacionar o registro OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) com dados do Medicare, 3.499 receberam digoxina pré-internação, que foi interrompida em 721 pacientes. Utilizando escores de propensão para interrupção da digoxina, estimados para cada um dos 3.499 pacientes, foi composta uma coorte pareada de 698 duplas de pacientes, equilibradas em relação a 50 características basais (média de idade, 76 anos; FE média, 28%; 41% do sexo feminino; 13% afroamericanos; 65% em uso de betabloqueadores).

**RESULTADOS** Quatro anos após a alta, a interrupção da digoxina se associou a riscos significativamente maiores de reinternação por IC [*hazard ratio* (HR): 1,21; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,05 a 1,39;  $p = 0,007$ ], reinternação por todas as causas (HR: 1,16; IC95%: 1,04 a 1,31;  $p = 0,010$ ) e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas (HR: 1,20; IC95%: 1,07 a 1,34;  $p = 0,002$ ), mas não a mortalidade por todas as causas (HR: 1,09; IC95%: 0,97 a 1,24;  $p = 0,163$ ). A interrupção da digoxina se associou a um risco significativamente maior de todos os quatro desfechos em 6 meses e 1 ano pós-alta. Em 30 dias, a interrupção da digoxina se associou a maiores riscos de mortalidade por todas as causas (HR: 1,80; IC95%: 1,26 a 2,57;  $p = 0,001$ ) e desfecho combinado (HR: 1,36; IC95%: 1,09 a 1,71;  $p = 0,007$ ), mas não a reinternação por IC (HR: 1,19; IC95%: 0,90 a 1,59;  $p = 0,226$ ) ou reinternação por todas as causas (HR: 1,03; IC95%: 0,84 a 1,26;  $p = 0,778$ ).

**CONCLUSÕES** Em pacientes idosos hospitalizados com ICFER em uso de terapias medicamentosas orientadas por diretrizes e consideradas mais contemporâneas, a interrupção da terapia com digoxina pré-internação se associou a desfechos desfavoráveis. (*J Am Coll Cardiol* 2019;74:617-27) Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

<sup>a</sup>Veterans Affairs Medical Center, Washington, DC, EUA; <sup>b</sup>Georgetown University, Washington, DC, EUA; <sup>c</sup>Veterans Affairs Medical Center, Providence, Rhode Island, EUA; <sup>d</sup>Brown University, Providence, Rhode Island, EUA; <sup>e</sup>Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, EUA; <sup>f</sup>University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA; <sup>g</sup>University of Gothenburg, Gothenburg, Suécia; <sup>h</sup>University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, EUA; <sup>i</sup>George Washington University, Washington, DC, EUA; e <sup>j</sup>University of California, Los Angeles, Los Angeles, Califórnia, EUA. O conteúdo é de responsabilidade exclusiva dos autores e não representa, necessariamente, a opinião do *Department of Veterans Affairs* (EUA). Dr. Ahmed foi assistido em parte pelos *National Institutes of Health* através dos subsídios R01-HL085561, R01-HL085561-S e R01-HL097047 do *National Heart, Lung, and Blood Institute*. O registro OPTIMIZE-HF foi patrocinado pela GlaxoSmithKline, mas não teve influência no desenho, na condução, nas análises ou na interpretação do presente estudo. Dr. Packer atuou como consultor para Abbvie, Akcea, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Cardiorentis, Daiichi-Sankyo, Gilead, NovoNordisk, Pfizer, Relypsa, Sanofi e Theravance. Dr. Pitt fez consultoria para Bayer, Sanofi, AstraZeneca, KBP Pharmaceuticals, scPharmaceuticals, Sarfex, Relypsa/Vifor e Cerenon Scientific; tem *stock options* das empresas KBP Pharmaceuticals, Relypsa e Sarfex; e detém a patente nº 9931412 para administração de eplerenona específica ao miocárdio. Dr. Fonarow fez consultoria para Abbott, Amgen, Bayer, Janssen, Medtronic e Novartis; recebeu financiamento de pesquisa da Novartis; e foi o pesquisador responsável pelo registro OPTIMIZE-HF. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS****ARM** = antagonista dos receptores de mineralocorticoides**BRA** = bloqueador dos receptores de angiotensina**ECA** = enzima conversora de angiotensina**HR** = hazard ratio (razão de risco)**IC** = insuficiência cardíaca**IC** = intervalo de confiança**ICFeR** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida**LRA** = lesão renal aguda**OR** = odds ratio (razão de chances)**TMOD** = terapia medicamentosa orientada por diretrizes

**A** insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de internação e reinternação hospitalar (1). A digoxina foi aprovada pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* para o tratamento da IC leve a moderada a fim de reduzir o risco de hospitalizações e emergências relacionadas à IC. De acordo com a diretriz de IC das entidades *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*, a digoxina pode ser usada, a menos que contraindicada, para diminuir hospitalizações ocasionadas pela piora da IC em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFeR) (2). No estudo DIG (*Digitalis Investigation Group/Grupo Investigativo Digitalis*), o maior ensaio clínico randomizado sobre a digoxina na IC, a digoxina reduziu o risco de hospitalizações por IC e por todas as causas em

pacientes com ICFeR, mas não teve efeito sobre a mortalidade por todas as causas (3-5). A ausência de benefício da digoxina em relação à mortalidade no estudo DIG, associada à emergência de outras terapias medicamentosas orientadas por diretrizes (TMODs) e baseadas em evidências com eficácia e efetividade comprovadas na redução dos riscos de hospitalização e de mortalidade por todas as causas, levou a uma queda drástica no uso da digoxina em pacientes com ICFeR (6).

Uma menor taxa de início de terapia com digoxina e uma maior taxa de interrupção de terapia com digoxina pré-internação podem resultar na subutilização da digoxina. A eficácia e a efetividade da digoxina na redução do risco de internação e reinternação em pacientes com ICFeR estão bem estabelecidas (3-5, 7-10). No entanto, sabe-se pouco sobre o efeito da interrupção da digoxina em pacientes com ICFeR. Achados dos estudos RADIANCE (*Randomized Assessment of the effect of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme/Avaliação Randomizada do efeito da Digoxina nos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina*) e PROVED (*Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin/Estudo Prospectivo Randomizado sobre Insuficiência Ventricular e a Eficácia da Digoxina*) sugerem que a interrupção da terapia com digoxina aumentou o risco de desfechos adversos em pacientes ambulatoriais com ICFeR crônica (11, 12). Uma análise *post hoc* do estudo DIG demonstrou que a interrupção da digoxina se associa a desfechos desfavoráveis em pacientes ambulatoriais com ICFeR crônica (13). Os pacientes desses estudos receberam inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA), mas não receberam betabloqueadores ou antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARMs). O objetivo deste estudo foi verificar a relação entre interrupção da terapia com

digoxina pré-internação e desfechos em uma coorte pareada por escore de propensão composta por pacientes hospitalizados com ICFeR que receberam TMODs mais contemporâneas.

**MÉTODOS**

**FONTE DE DADOS E POPULAÇÃO DO ESTUDO.** O OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure/Programa Organizado para Iniciar o Tratamento de Salvamento de Vida em Pacientes Hospitalizados com Insuficiência Cardíaca*) é um registro disponível *on-line* sobre IC aguda com base em 48.612 hospitalizações por IC registradas em 259 hospitais localizados em 48 estados dos EUA entre 1º de março de 2003 e 31 de dezembro de 2004 (14-18). O registro contém dados abrangentes sobre dados demográficos, características de pacientes e hospitais, qualidade dos cuidados e desfechos de curto prazo em um pequeno subconjunto de pacientes. Obtivemos informações sobre desfechos através de relacionamento probabilístico entre dados do OPTIMIZE-HF e do Medicare, o sistema de seguro de saúde do governo dos EUA (19). O relacionamento dos dados do OPTIMIZE-HF e do Medicare resultou em 25.345 pacientes únicos que estavam vivos no momento da alta, dos quais 11.900 apresentaram IC com FE do ventrículo esquerdo  $\leq 45\%$  (Figura 1). Utilizamos esse ponto de corte para a FE porque foi o mesmo usado no estudo DIG para definir ICFeR (3). Excluímos 8.401 pacientes que não receberam digoxina antes da internação hospitalar. Assim, a coorte do nosso estudo consistiu em 3.499 pacientes que receberam digoxina antes da internação hospitalar. Em 721 desses pacientes, a digoxina foi interrompida antes da alta hospitalar.

**COMPOSIÇÃO DE UMA COORTE EQUILIBRADA.**

Utilizamos o pareamento por escores de propensão para compor uma coorte na qual pacientes com manutenção e interrupção da terapia com digoxina pré-internação seriam equilibrados de acordo com as principais características mensuradas na linha de base. Uma grande vantagem de usar a abordagem por escores de propensão é que, como em um ensaio clínico randomizado, o processo de composição da coorte é cego para o desfecho e o equilíbrio das características mensuradas na linha de base pode ser apresentado em forma de tabela (20, 21). Para atingir essa meta, primeiro calculamos escores de propensão para cada um dos 3.499 pacientes através de um modelo de regressão logística multivariável e não parcimonioso (22-24). No modelo, a interrupção da digoxina era a variável dependente, enquanto as 50 características basais listadas na Figura On-line 1 foram usadas como

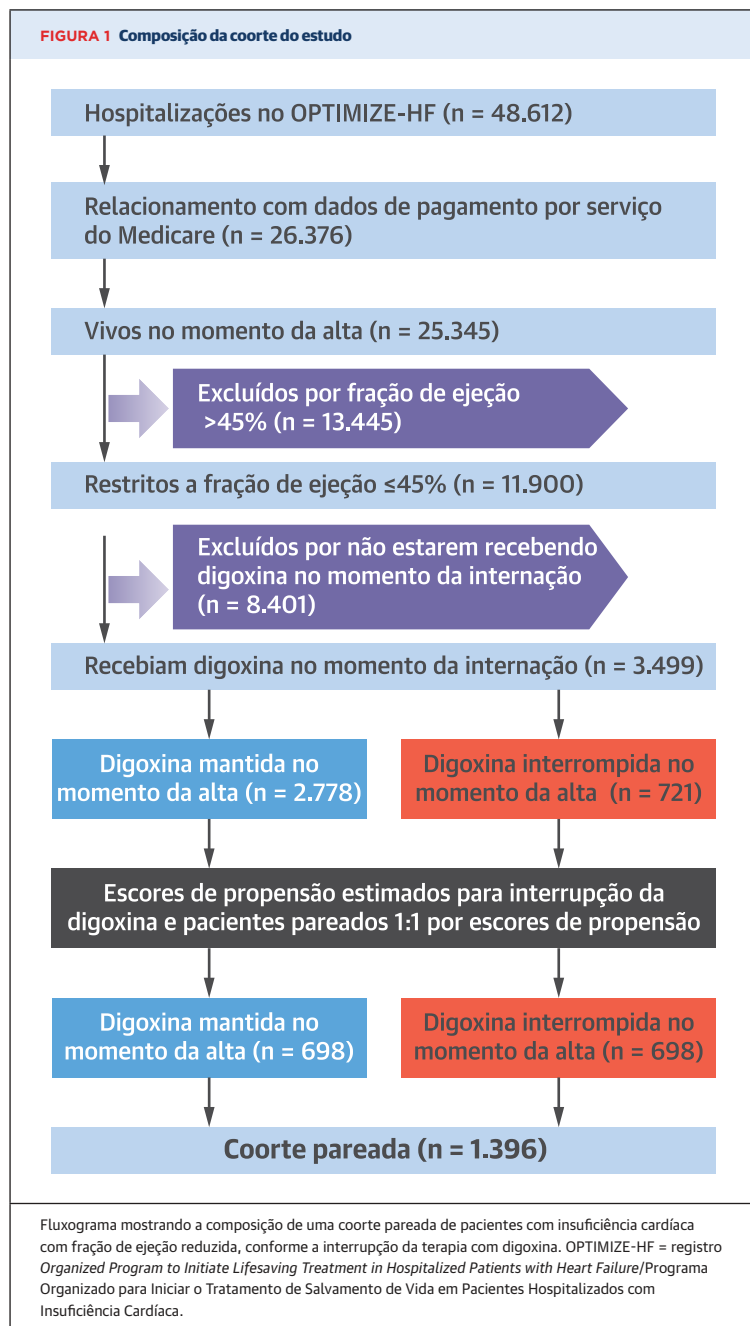
covariáveis. Por meio de um algoritmo de pareamento descrito anteriormente (25), pareamos 698, ou 97%, dos 721 pacientes que tiveram a digoxina interrompida com outros 698 pacientes que tiveram a digoxina mantida, mas apresentavam os mesmos escores de propensão ou probabilidade para interrupção.

Modelos de escore de propensão são usados para ajustes específicos da amostra e não são indicados para predição fora da amostra ou estimativa de coeficientes, e medidas de adequação e discriminação não são importantes para a avaliação da efetividade do modelo (25, 26). Dessa forma, avaliamos o nosso modelo de escore de propensão através da estimativa de diferenças absolutas padronizadas entre os grupos pré e pós-pareamento para as 50 características mensuradas na linha de base que foram usadas no modelo (22, 23), (24). Valores das diferenças absolutas padronizadas <10% sugerem um desequilíbrio residual irrelevante e um valor de 0% indica ausência de desequilíbrio residual. O modelo de regressão logística utilizado para estimar os escores de propensão também foi usado para estimar as *odds ratios* (ORs) ajustadas pelo modelo multivariável para a interrupção da digoxina associadas a cada uma das 50 características basais.

#### COMPOSIÇÃO DE UMA COORTE DE SENSIBILIDADE.

Como a piora da função renal durante a hospitalização é uma das principais causas de interrupção da digoxina em pacientes internados, compusemos uma coorte de sensibilidade correspondente a lesão renal aguda (LRA). Os dados de níveis de creatinina sérica no momento da internação e da alta estavam disponíveis para 2.971 dos 3.499 pacientes, dos quais 418 (14%) apresentavam LRA, definida como elevação da creatinina sérica em  $\geq 0,3$  mg/dL da internação até a alta. A digoxina foi interrompida em 21% dos pacientes (622 dos 2.971). Em seguida, calculamos a probabilidade (escores de propensão) da interrupção da digoxina para cada um dos 2.971 pacientes através do mesmo modelo de regressão descrito no trecho anterior, compondo, assim, uma coorte pareada de 602 duplas de pacientes. No modelo, substituímos creatinina sérica no momento da alta por creatinina sérica no momento da internação e LRA, para que os pacientes estivessem equilibrados em relação à LRA na coorte pareada.

**DADOS DE DESFECHOS.** Verificamos os seguintes desfechos: reinternação por IC, reinternação por todas as causas, mortalidade por todas as causas e o desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas. Todos os desfechos foram avaliados em 30 dias, 6 meses, 1 ano e 4 anos após a alta hospitalar. Todos os dados sobre eventos de desfechos e tempos decorridos até os eventos foram coletados da base de dados do Medicare (19).



**ANÁLISES ESTATÍSTICAS.** Na análise descritiva, as características basais entre os grupos foram comparadas através dos testes qui-quadrado de Pearson e soma de postos de Wilcoxon, conforme apropriado. Todas as análises de desfechos utilizaram dados pareados. Modelos de regressão de Cox foram utilizados para estimar *hazard ratios* (HRs) e intervalos de confiança (ICs) de 95% associados a interrupção da digoxina e tempo decorrido até os eventos. Avaliamos a premissa do risco proporcional através do exame

<b>TABELA 1 Características basais dos pacientes com ICFeR</b>						
	<b>Antes do pareamento por escores de propensão (n = 3.499)</b>			<b>Após o pareamento por escores de propensão (n = 1.396)</b>		
	<b>Interrupção da digoxina</b>		<b>Valor de p</b>	<b>Interrupção da digoxina</b>		<b>Valor de p</b>
	<b>Não (n = 2.778)</b>	<b>Sim (n = 721)</b>		<b>Não (n = 698)</b>	<b>Sim (n = 698)</b>	
Idade, anos	75 ± 11	76 ± 11	0,047	76 ± 11	76 ± 11	0,827
Mulheres	1.086 (39)	290 (40)	0,580	287 (41)	279 (40)	0,663
Afroamericano	389 (14)	105 (15)	0,700	84 (12)	103 (15)	0,135
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	26 ± 9	28 ± 10	<0,001	28 ± 9	28 ± 10	0,973
Fumante no último ano	359 (13)	81 (11)	0,223	83 (12)	80 (11)	0,803
<b>Histórico médico</b>						
Insuficiência cardíaca prévia	2.621 (94)	683 (95)	0,691	658 (94)	662 (95)	0,637
Hospitalização por IC nos últimos 6 meses	602 (22)	161 (22)	0,702	154 (22)	153 (22)	0,948
Hipertensão	1.805 (65)	465 (64)	0,809	459 (66)	449 (64)	0,575
Infarto do miocárdio	872 (31)	220 (31)	0,651	228 (33)	215 (31)	0,455
Revascularização coronária	1.097 (39)	281 (39)	0,801	278 (40)	268 (38)	0,583
Diabetes melito	1.135 (41)	304 (42)	0,525	302 (43)	292 (42)	0,588
AVC/AIT	430 (15)	101 (14)	0,327	103 (15)	100 (14)	0,820
Doença vascular periférica	438 (16)	107 (15)	0,541	106 (15)	104 (15)	0,881
Fibrilação atrial	1.271 (46)	324 (45)	0,696	313 (45)	314 (45)	0,957
Arritmia ventricular	299 (11)	69 (10)	0,352	60 (9)	67 (10)	0,515
Cardioversor-desfibrilador implantável	341 (12)	86 (12)	0,800	88 (13)	82 (12)	0,623
Marca-passo biventricular	230 (8)	50 (7)	0,236	54 (8)	49 (7)	0,609
Doença pulmonar obstrutiva crônica	813 (29)	179 (25)	0,018	165 (24)	176 (25)	0,493
Anemia	407 (15)	94 (13)	0,270	93 (13)	92 (13)	0,937
Depressão	251 (9)	70 (10)	0,577	64 (9)	65 (9)	0,926
<b>Achados na internação</b>						
Dispneia em repouso	1.183 (43)	291 (40)	0,281	300 (43)	284 (41)	0,385
Dispneia em esforço	1.751 (63)	433 (60)	0,142	417 (60)	421 (60)	0,827
Ortopneia	838 (30)	165 (23)	<0,001	156 (22)	165 (24)	0,567
Dispneia paroxística noturna	503 (18)	95 (13)	0,002	87 (12)	94 (13)	0,577
Elevação da pressão venosa jugular	948 (34)	250 (35)	0,782	226 (32)	242 (35)	0,364
Terceira bulha cardíaca	378 (14)	92 (13)	0,552	83 (12)	88 (13)	0,683
Estertores pulmonares	1.709 (62)	423 (59)	0,162	415 (59)	411 (59)	0,828
Edema periférico	1.687 (61)	467 (65)	0,047	459 (66)	452 (65)	0,694
Pulso, batimento/min	85 ± 20	83 ± 20	0,014	82 ± 19	83 ± 20	0,538
Pressão arterial sistólica, mmHg	133 ± 28	134 ± 30	0,537	133 ± 29	134 ± 30	0,706
Pressão arterial diastólica, mmHg	74 ± 17	72 ± 18	0,006	71 ± 17	72 ± 18	0,553
<b>Achados laboratoriais</b>						
Sódio sérico na internação, mEq/L	137 ± 10	136 ± 13	0,349	136 ± 10	136 ± 13	0,941
Hemoglobina na internação, g/dL	13 ± 3	12 ± 2	0,040	12 ± 2	12 ± 2	0,795
BNP sérico na internação, pg/mL	1.208 (792-1.527)	1.222 (830-1.553)	0,435	1.186 (772-1.557)	1.223 (784-1.561)	0,363
Creatinina sérica na internação, mg/dL	1,6 ± 0,9	1,7 ± 1,0	0,008	1,7 ± 1,2	1,7 ± 1,0	0,729
<b>Medicações na alta</b>						
Inibidores de ECA ou BRAs	2.001 (72)	436 (60)	<0,001	449 (64)	429 (61)	0,268
Betabloqueadores	2.027 (73)	450 (62)	<0,001	457 (65)	444 (64)	0,467
Antagonistas da aldosterona	559 (20)	106 (15)	0,001	105 (15)	106 (15)	0,940
Agentes diuréticos de alça	2.354 (85)	513 (71)	<0,001	507 (73)	510 (73)	0,857
Nitratos	795 (29)	170 (24)	0,007	157 (22)	170 (24)	0,411
Amlodipina	118 (4)	43 (6)	0,050	42 (6)	40 (6)	0,820
Outros bloqueadores de canal de cálcio	189 (7)	39 (5)	0,176	43 (6)	39 (6)	0,649
Agentes antiarrítmicos	483 (17)	127 (18)	0,886	135 (19)	123 (18)	0,408
Tempo de internação hospitalar, dias	4 (3-7)	5 (3-8)	<0,001	5 (3-8)	5 (3-8)	0,332
<b>Características dos hospitais</b>						
<b>Região</b>						
Centro-oeste	958 (34)	225 (31)	} <0,001	244 (35)	222 (32)	} 0,490
Nordeste	439 (16)	96 (13)		79 (11)	94 (13)	
Sul	928 (33)	250 (35)		236 (34)	240 (34)	
Oeste	453 (16)	150 (21)		139 (20)	142 (20)	
Tamanho, número de leitos	375 (267-500)	375 (270-500)	0,136	375 (280-500)	375 (270-500)	0,198
Centro acadêmico	1.410 (51)	353 (49)	0,390	365 (52)	345 (49)	0,284

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil). Os valores de p comparando as medianas são baseados no teste não paramétrico de amostras independentes.

AIT = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; BNP = peptídeo natriurético tipo B; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; ECA = enzima conversora de angiotensina; IC = insuficiência cardíaca; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

visual das curvas log (menos log). A análise de sobrevida de Kaplan-Meier foi usada para gerar gráficos de sobrevida de acordo com a interrupção da digoxina. Para eventos de reinternação ocorridos dentro de qualquer período, utilizamos o tempo decorrido até o evento dentro daquele período (por exemplo, dentro de 30 dias para a reinternação de 30 dias) para os pacientes que tiveram o evento; para aqueles que não foram reinternados, censuramos pelo tempo decorrido até o óbito ou pelo tempo até o fim do seguimento (por exemplo, aos 30 dias para a reinternação de 30 dias), o que ocorresse primeiro. Para eventos de mortalidade, utilizamos o tempo decorrido até o óbito ou o tempo até a censura para aquele período de seguimento. Análises de subgrupos foram realizadas para determinar a homogeneidade da associação da interrupção da digoxina e o desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas na coorte pareada.

Para verificar se as associações significativas observadas nos nossos dados pareados poderiam ser justificadas por uma característica não mensurada na linha de base, realizamos análises de sensibilidade formais através da abordagem de Rosenbaum (27). Das 698 duplas de pacientes pareados, identificamos aquelas nas quais poderíamos comparar diretamente os tempos de sobrevida dentro de cada dupla para determinar se um dos integrantes apresentava uma sobrevida ou um tempo de sobrevida livre de eventos claramente maior que o outro (28). Em seguida, testamos se, na ausência de um viés oculto, os pacientes do grupo de interrupção da digoxina apresentavam tempo de sobrevida menor que seus companheiros. Um teste de *sign-score* significativo fornece forte evidência de uma relação entre interrupção da digoxina e tempo decorrido até determinado evento. O teste de *sign-score* é usado para calcular "limites de sensibilidade" para um confundidor hipotético não mensurado a fim de determinar quanto seria necessário aumentar as chances da interrupção da digoxina para justificar as associações significativas com os desfechos. Nossa análise de sensibilidade pressupôs que o potencial confundidor não mensurado é uma característica basal binária que constitui um preditor quase perfeito dos desfechos, além de não se correlacionar fortemente com nenhuma das 50 características basais usadas no nosso modelo de escore de propensão. No entanto, a análise de sensibilidade não é capaz de determinar se tal confundidor não mensurado existe. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas no *software* IBM SPSS Statistics para Windows, versão 24 (IBM, Armonk, New York, EUA).

## RESULTADOS

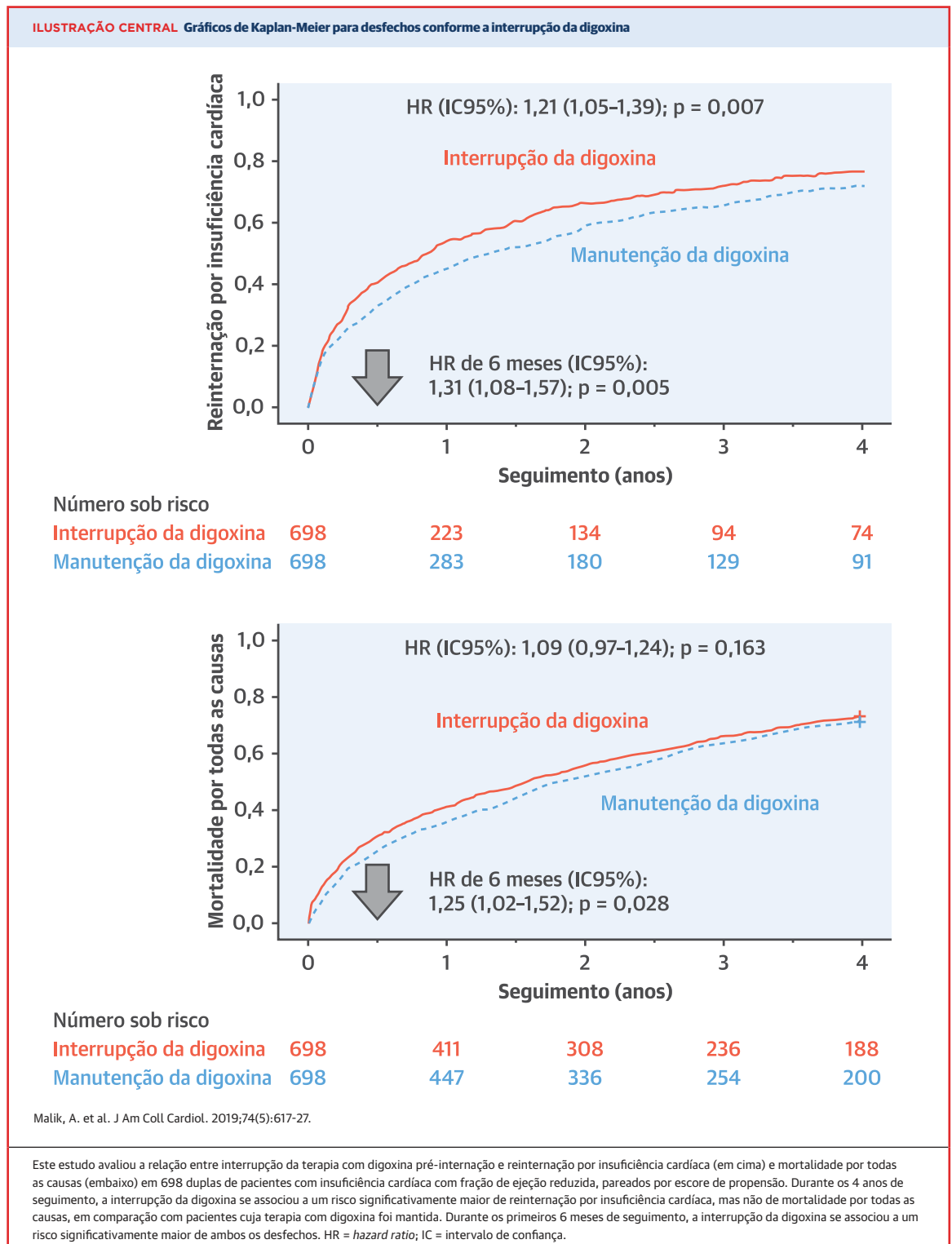
Os 1.396 pacientes pareados apresentaram média de idade de  $76 \pm 11$  anos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de  $28 \pm 9\%$ ; 41% eram do sexo feminino e 13% eram afroamericanos. Antes do pareamento, os pacientes do grupo de interrupção da digoxina eram mais velhos, apresentavam maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e poucos deles haviam recebido TMOD para ICFer (Tabela 1). Após o pareamento por escores de propensão, diferenças absolutas padronizadas para todas as 50 características basais foram  $<10\%$ , o que sugere viés residual irrelevante (Figura On-line 1).

**DESFECHOS DE 4 ANOS.** A interrupção da digoxina se associou a riscos significativamente maiores de reinternação por IC (HR: 1,21; IC95%: 1,05 a 1,39;  $p = 0,007$ ), reinternação por todas as causas (HR: 1,16; IC95%: 1,04 a 1,31;  $p = 0,010$ ) e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas (HR: 1,20; IC95%: 1,07 a 1,34;  $p = 0,002$ ), mas não a mortalidade por todas as causas (HR: 1,09; IC95%: 0,97 a 1,24;  $p = 0,163$ ) (Tabela 2, Ilustração Central, Figura On-line 2). A associação entre interrupção da digoxina e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas em 4 anos foi homogênea

**TABELA 2** Desfechos em 1.396 pacientes hospitalizados por ICFer, pareados por escore de propensão

	Eventos conforme a interrupção da digoxina na alta hospitalar, n (%)		Hazard ratio associada a interrupção da digoxina, (IC95%); valor de p
	Não (n = 698)	Sim (n = 698)	
<b>Desfechos de 30 dias</b>			
Reinternação por IC	89 (13)	101 (14)	1,19 (0,90-1,59); 0,226
Reinternação por todas as causas	195 (28)	193 (28)	1,03 (0,84-1,26); 0,778
Mortalidade por todas as causas	47 (7)	82 (12)	1,80 (1,26-2,57); 0,001
Reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas	131 (19)	171 (24)	1,36 (1,09-1,71); 0,007
<b>Desfechos de 6 meses</b>			
Reinternação por IC	205 (29)	246 (35)	1,31 (1,08-1,57); 0,005
Reinternação por todas as causas	377 (54)	409 (59)	1,18 (1,03-1,36); 0,019
Mortalidade por todas as causas	181 (26)	215 (31)	1,25 (1,02-1,52); 0,028
Reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas	321 (46)	377 (54)	1,28 (1,10-1,48); 0,001
<b>Desfechos de 1 ano</b>			
Reinternação por IC	276 (40)	317 (45)	1,28 (1,09-1,51); 0,003
Reinternação por todas as causas	472 (68)	483 (69)	1,15 (1,02-1,31); 0,028
Mortalidade por todas as causas	251 (36)	287 (41)	1,21 (1,02-1,43); 0,028
Reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas	415 (59)	475 (68)	1,27 (1,11-1,45); <0,001
<b>Desfechos de 4 anos</b>			
Reinternação por IC	391 (56)	407 (58)	1,21 (1,05-1,39); 0,007
Reinternação por todas as causas	595 (85)	579 (83)	1,16 (1,04-1,31); 0,010
Mortalidade por todas as causas	498 (71)	510 (73)	1,09 (0,97-1,24); 0,163
Reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas	607 (87)	624 (89)	1,20 (1,07-1,34); 0,002

IC = intervalo de confiança; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.



entre diferentes subgrupos clinicamente relevantes de pacientes, exceto pelo uso de betabloqueador na alta hospitalar (Figura 2). HRs (IC95%) para o desfecho combinado de 4 anos associado a interrupção da di-

goxina no subgrupo que recebeu e no que não recebeu betabloqueadores foram de 1,11 (0,96 a 1,27; p = 0,161) e 1,38 (1,14 a 1,66; p = 0,001), respectivamente (p da interação = 0,044) (Figura 2).

**FIGURA 2** Gráficos de floresta para análises de subgrupos de desfecho combinado conforme a interrupção da digoxina



Em todos os subgrupos analisados, a associação entre interrupção da digoxina e desfecho combinado de reinternação por insuficiência cardíaca ou mortalidade por todas as causas foi homogênea, exceto pelo uso de betabloqueador na alta hospitalar. Observação: os resultados das análises de subgrupos devem ser interpretados com cautela, pois podem ser falso-positivos devido às múltiplas comparações e falso-negativos devido a um poder inadequado. BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; ECA = enzima conversora de angiotensina; IC = intervalo de confiança.

Os achados das nossas análises de sensibilidade demonstram que as associações significativas de 4 anos identificadas entre interrupção da digoxina e reinternação por todas as causas e o desfecho combinado foram insensíveis a confundidores não mensurados. Em 580 das 698 duplas pareadas, pudemos determinar qual integrante apresentou menor sobrevida livre de reinternação em 4 anos; em 55% dessas duplas (318 de 580), ele pertenceu ao grupo de interrupção da digoxina (teste de *sign-score*,  $p = 0,020$ ). Uma característica basal oculta precisaria aumentar as chances de interrupção da digoxina em 3% para justificar essa associação. Para o desfecho combinado, pudemos determinar, em 682 duplas, qual integrante apresentou menor tempo decorrido até o evento; em 55% dessas duplas (378 de 682), ele pertenceu ao grupo de interrupção da digoxina (teste de *sign-score*,  $p = 0,005$ ). Uma característica basal oculta precisaria aumentar as chances de interrupção da digoxina em 7% para justificar essa associação.

**DESFECHOS DE 6 MESES E 1 ANO.** A interrupção da digoxina se associou a maiores riscos de reinternação por IC, reinternação por todas as causas, mortalidade por todas as causas e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas em 6 meses e 1 ano após a alta hospitalar (Tabela 2). Em 325 das 698 duplas pareadas, pudemos determinar qual integrante apresentou menor sobrevida livre de internação por IC em 6 meses; em 56% dessas duplas (182 de 325), ele pertenceu ao grupo de interrupção da digoxina (teste de *sign-score*,  $p = 0,031$ ). Uma característica basal oculta precisaria aumentar as chances de interrupção da digoxina em 2% para justificar essa associação.

**DESFECHOS DE 30 DIAS.** A interrupção da digoxina não se associou a reinternações por IC ou por todas as causas em 30 dias após a alta (Tabela 2). A interrupção da digoxina se associou a um maior risco de mortalidade por todas as causas (HR: 1,80; IC95%: 1,26 a 2,57;  $p = 0,001$ ) (Tabela 2). Em 120 das 698 duplas pareadas, pudemos determinar qual integrante apresentou menor sobrevida; em 65% dessas duplas (78 de 120), ele pertenceu ao grupo de interrupção da digoxina (teste de *sign-score*,  $p = 0,001$ ). Uma característica basal oculta precisaria aumentar as chances de interrupção da digoxina em 22% para justificar essa associação. A interrupção da digoxina se associou ainda a um maior risco de desfecho combinado (HR: 1,36; IC95%: 1,09 a 1,71;  $p = 0,007$ ) (Tabela 2).

**ACHADOS DA COORTE DE SENSIBILIDADE.** Os 1.204 pacientes pareados apresentaram média de idade de  $76 \pm 11$  anos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de  $28 \pm 10\%$ ; 40% eram do sexo feminino e 15% eram

afroamericanos; e apresentavam equilíbrio em relação a 51 características basais, incluindo creatinina sérica no momento da internação e da alta e LRA hospitalar (Tabela On-line 1). A interrupção da digoxina se associou a riscos significativamente maiores de reinternação por IC (HR: 1,26; IC95%: 1,08 a 1,46;  $p = 0,003$ ), reinternação por todas as causas (HR: 1,15; IC95%: 1,02 a 1,30;  $p = 0,026$ ) e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas (HR: 1,22; IC95%: 1,08 a 1,38;  $p = 0,001$ ), mas não a mortalidade por todas as causas (HR: 1,12; IC95%: 0,98 a 1,28;  $p = 0,098$ ) (Tabela On-line 2).

#### PREDITORES DA INTERRUPTÃO DA DIGOXINA.

Antes do pareamento, nos 3.499 pacientes com ICFEr que recebiam digoxina no momento da internação hospitalar, as prescrições, no momento da alta, de inibidores de ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) (OR: 0,64; IC95%: 0,53 a 0,77;  $p < 0,001$ ), betabloqueadores (OR: 0,68; IC95%: 0,57 a 0,82;  $p < 0,001$ ), diuréticos de alça (OR: 0,52; IC95%: 0,43 a 0,64;  $p < 0,001$ ) e nitratos (OR: 0,76; IC95%: 0,62 a 0,94;  $p = 0,011$ ) se associaram a menores chances de interrupção da digoxina. As chances de interrupção da digoxina foram menores também em pacientes com ortopneia (OR: 0,77; IC95%: 0,61 a 0,97;  $p = 0,026$ ), anemia (OR: 0,72; IC95%: 0,56 a 0,94;  $p = 0,016$ ) e doença pulmonar obstrutiva crônica (OR: 0,81; IC95%: 0,66–0,99;  $p = 0,038$ ), mas foram maiores naqueles com edema nos membros inferiores (OR: 1,32; IC95%: 1,10 a 1,60;  $p = 0,003$ ). Cabe notar que LRA hospitalar não se associou a interrupção da digoxina (OR: 0,89; IC95%: 0,68 a 1,17;  $p = 0,420$ ).

#### DISCUSSÃO

Os achados do nosso estudo demonstram que a interrupção da terapia com digoxina pré-internação em pacientes idosos hospitalizados com ICFEr se associa a um risco significativamente maior de desfechos desfavoráveis. As associações com reinternações se tornaram significativas aos 6 meses e duraram por 4 anos, mas não foram significativas nos primeiros 30 dias após a alta hospitalar. Em contrapartida, a associação com mortalidade foi significativa em 30 dias, mas desapareceu após o primeiro ano. O risco de desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas foi significativamente maior no grupo da interrupção da digoxina ao longo de todo o seguimento. Até onde sabemos, este é o primeiro relato de desfechos adversos associados a interrupção da terapia com digoxina pré-internação em uma coorte pareada por escore de propensão composta por pacientes idosos hospitalizados com ICFEr que receberam TMOD



contemporânea, incluindo inibidores de ECA/BRAs, betabloqueadores e ARMs.

A elucidação de explicações mecânicas para a associação entre interrupção da digoxina e desfechos desfavoráveis está fora do escopo deste estudo. A digoxina é conhecida por sua eficácia e efetividade na redução do risco de IC e reinternação por todas as causas (3-5, 7, 8, 10). Foi sugerido que o efeito inotrópico positivo da digoxina no desempenho cardíaco poderia ser atenuado durante a terapia de longo prazo e poderia não estar relacionado aos desfechos clínicos (11, 29, 30). O efeito clínico da digoxina é atribuído, muitas vezes, a sua capacidade de suprimir neuro-hormônios, especificamente aqueles no sistema nervoso simpático (31-37). Nos estudos RADIANCE e PROVED, os dois principais ensaios clínicos randomizados sobre retirada da digoxina, um número significativamente maior de pacientes do grupo de interrupção da digoxina apresentou piora da capacidade funcional e dos sintomas, além de redução da fração de ejeção (11, 12). Embora os parâmetros neuro-hormonais não tenham sido mensurados nesses estudos, evidências indiretas de um aumento significativo da frequência cardíaca e do peso corporal nos grupos de interrupção da digoxina sugeriram que a interrupção da digoxina se associou à ativação do sistema neuro-hormonal simpático (11, 12). Demonstrou-se que a concentração de noradrenalina no plasma é significativamente maior em pacientes com IC com sintomas mais graves pela classificação funcional da *New York Heart Association* (38). Esperava-se que a ativação neuro-hormonal fosse maior em pacientes hospitalizados com IC descompensada, o que, por sua vez, poderia explicar a relação mais pronunciada entre interrupção da digoxina e desfechos adversos nesses pacientes. Além disso, é possível que um maior risco de reinternação no grupo da interrupção da digoxina seja explicado, em parte, por um efeito rebote negativo da retirada da digoxina. Entretanto, diferentemente de outros medicamentos cardiovasculares como os betabloqueadores, o fenômeno rebote é menos documentado para a digoxina (39, 40). Achados de estudos sobre início da terapia com digoxina indicam a efetividade clínica desse medicamento na redução do risco de hospitalização (8-10).

Considerando o caráter observacional do presente estudo, exploramos ainda o papel do confundimento por viés, como o viés de indicação. Achados do registro *Get With The Guidelines HF* (Conformidade com as Diretrizes IC) da *American Heart Association* (6) e dados pré-pareamento do presente estudo sugerem que um número menor de pacientes do grupo de interrupção da digoxina recebeu inibidores de ECA ou BRAs, betabloqueadores e ARMs. Embora tenha

sido possível equilibrar o uso desses medicamentos na nossa coorte pareada por escores de propensão, o pareamento pode não ter sido capaz de equilibrar as razões subjacentes para a subutilização dos fármacos. A persistência dessas razões subjacentes durante o seguimento poderia resultar em posterior subutilização desses medicamentos, o que, por sua vez, poderia contribuir para desfechos desfavoráveis. Sabe-se que esses medicamentos apresentam eficácia e efetividade comprovadas na redução dos riscos tanto de mortalidade quanto de hospitalização por todas as causas. Se a subutilização de inibidores de ECA ou BRAs, betabloqueadores e ARMs no grupo de interrupção da digoxina causou confundimento em relação aos piores desfechos nesse grupo, esperava-se, então, que eles aumentassem o risco de mortalidade. No entanto, no nosso estudo, a interrupção da digoxina não se relacionou à mortalidade de 4 anos, o que sugere ser improvável que os resultados do nosso estudo sejam explicados pela subutilização de outros antagonistas neuro-hormonais. Uma maior carga de comorbidade também poderia explicar piores desfechos. Entretanto, os pacientes da nossa coorte pareada foram equilibrados em relação a 50 características basais, incluindo hospitalizações prévias por IC.

A IC continua sendo uma das principais causas de internação e reinternação hospitalar em idosos, e demonstrou-se que a digoxina reduz ambos os riscos sem afetar adversamente a mortalidade (1, 3-5, 7-10). A digoxina é um medicamento de baixo custo, relativamente seguro em doses baixas, recomendado para pacientes com ICFEr que permanecem sintomáticos apesar do uso de TMOD ideal (2). O uso da digoxina diminuiu substancialmente nos últimos anos (6), o que provavelmente se deve tanto às menores taxas de início da terapia quanto às maiores taxas de interrupção da terapia. O efeito da interrupção da terapia com digoxina nos desfechos está bem documentado nos estudos RADIANCE e PROVED (11, 12). No entanto, tanto o RADIANCE quanto o PROVED incluíram pacientes com ICFEr de uma era anterior da terapia de IC, limitada ao uso de inibidores de ECA, tiveram pequenos tamanhos amostrais e utilizaram desfechos intermediários e mais subjetivos. Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a verificar a relação entre interrupção da terapia com digoxina e desfechos mais objetivos em uma amostra relativamente grande de pacientes hospitalizados com ICFEr descompensada. É importante destacar que o uso de TMOD no nosso estudo foi semelhante ao uso mais contemporâneo em populações com ICFEr (6). Considerando a recente queda no uso da digoxina, um medicamento conhecido por sua eficácia e efetividade na redução do risco de hospitalização (3, 4, 6-10), os achados do

presente estudo são importantes porque sugerem que em pacientes hospitalizados com ICFEr que receberam TMOD contemporânea, incluindo betabloqueadores e ARMs, a interrupção da terapia com digoxina pode se associar a piores desfechos pós-alta.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Apesar de termos usado coortes equilibradas e pareadas por escore de propensão, é possível que tenha havido viés por desequilíbrios nas características não mensuradas na linha de base. Os achados das nossas análises de sensibilidade sugerem que as associações observadas poderiam ser sensíveis a um confundidor não mensurado. Entretanto, a análise de sensibilidade não é capaz de determinar se tal confundidor não mensurado existe. Para que uma característica binária não mensurada na linha de base seja um confundidor, ela deverá ser um preditor quase perfeito do desfecho sob estudo e, além disso, não poderá se relacionar fortemente com as 50 características basais usadas no nosso modelo logístico para estimar escores de propensão, o que é improvável. O manejo da ICFEr por meio médico, cirúrgico e de dispositivo evoluiu desde o registro OPTIMIZE-HF, e o presente estudo se baseia em beneficiários do pagamento por serviço do Medicare, o que pode limitar a generalização dos achados. Não obtivemos dados sobre uso da digoxina durante o seguimento. Se a terapia com digoxina fosse reiniciada em uma grande proporção de pacientes do grupo de interrupção da digoxina ou se fosse interrompida no grupo de terapia com digoxina, isso teria potencial para atenuar diferenças entre grupos e subestimar associações verdadeiras. Da mesma forma, não obtivemos dados sobre uso e aumento da titulação de outros medicamentos para IC durante o seguimento, um uso diferencial que poderia influenciar os desfechos.

Os resultados das análises de subgrupos devem ser interpretados com cautela, pois podem ser falso-positivos devido a múltiplas comparações e falso-negativos devido a um poder inadequado (41).

## CONCLUSÕES

Em pacientes idosos hospitalizados com ICFEr que receberam TMOD mais contemporânea, incluindo inibidores de ECA/BRAs, betabloqueadores e ARMs, a interrupção da terapia com digoxina pré-internação se associou a desfechos desfavoráveis. Os achados deste estudo sugerem que abandonar o uso da digoxina em pacientes com ICFEr pode ser uma decisão prematura.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Ali Ahmed, Washington DC VA Medical Center, 50 Irving Street NW, Washington, DC 20422. E-mail: ali.ahmed@va.gov. Twitter: @DCVAMC, @gcfmd.

## PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS.** Em pacientes idosos hospitalizados com ICFEr que receberam manejo médico orientado por diretrizes, a interrupção da terapia com digoxina pré-internação se associou a desfechos desfavoráveis.

**PANORAMA TRANSLACIONAL.** São necessários estudos prospectivos para confirmar o efeito da interrupção da digoxina nos desfechos clínicos em pacientes com ICFEr manejada com terapia contemporânea e determinar os mecanismos responsáveis.

## REFERÊNCIAS

- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418-28.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
- The Digitalis Investigation Group Investigators. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
- 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.
- Gheorghiadu M, Patel K, Filippatos G, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:551-9.
- Patel N, Ju C, Macon C, et al. Temporal trends of digoxin use in patients hospitalized with heart failure: analysis from the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:348-56.
- Bourge RC, Fleg JL, Fonarow GC, et al. Digoxin reduces 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic systolic heart failure. *Am J Med* 2013;126:701-8.
- Ahmed A, Bourge RC, Fonarow GC, et al. Digoxin use and lower 30-day all-cause readmission for Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *Am J Med* 2014;127:61-70.
- Lam PH, Bhyan P, Arundel C, et al. Digoxin use and lower risk of 30-day all-cause readmission in older patients with heart failure and reduced ejection fraction receiving beta-blockers. *Clin Cardiol* 2018;41:406-12.
- Qamer SZ, Malik A, Bayoumi E, et al. Digoxin use and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Med* 2019 May 28 [E-pub ahead of print].
- Packer M, Gheorghiadu 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;329:1-7.
- Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK, 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;22:955-62.
- Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart

failure. *Am J Cardiol* 2007;100:280-4.

14. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004;148:43-51.
15. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-77.
16. Bayoumi E, Lam PH, Dooley DJ, et al. Spironolactone and outcomes in older patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Am J Med* 2019;132:71-80.e1.
17. Lam PH, Gupta N, Dooley DJ, et al. Role of high-dose beta-blockers in patients with heart failure with preserved ejection fraction and elevated heart rate. *Am J Med* 2018;131:1473-81.
18. Mujib M, Patel K, Fonarow GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and outcomes in heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Med* 2013;126:401-10.
19. Zhang Y, Kilgore ML, Arora T, et al. Design and rationale of studies of neurohormonal blockade and outcomes in diastolic heart failure using OPTIMIZE-HF registry linked to Medicare data. *Int J Cardiol* 2013;166:230-5.
20. Rubin DB. Using propensity score to help design observational studies: application to the tobacco litigation. *Health Serv Outcomes Res Methodol* 2001;2:169-88.
21. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.
22. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006;27:1431-9.
23. Ahmed A, Rich MW, Zile M, et al. Renin-angiotensin inhibition in diastolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med* 2013;126:150-61.
24. Ahmed A, Fonarow GC, Zhang Y, et al.

Renin-angiotensin inhibition in systolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med* 2012;125:399-410.

25. Ahmed MI, White M, Ekundayo OJ, et al. A history of atrial fibrillation and outcomes in chronic advanced systolic heart failure: a propensity-matched study. *Eur Heart J* 2009;30:2029-37.
26. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399-424.
27. Rosenbaum PR. Sensitivity to hidden bias. In: Rosenbaum PR, editor. *Observational Studies*. New York, NY: Springer-Verlag, 2002:105-70.
28. Arundel C, Lam PH, Gill GS, et al. Systolic blood pressure and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3054-63.
29. Taggart AJ, Johnston GD, McDevitt DG. Digoxin withdrawal after cardiac failure in patients with sinus rhythm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:229-34.
30. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG. Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? A placebo-controlled crossover study in patients with sinus rhythm. *Am J Med* 1982;73:244-50.
31. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, et al. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1206-13.
32. Gheorghiadu M, Hall V, Lakier JB, Goldstein S. Comparative hemodynamic and neuro-hormonal effects of intravenous captopril and digoxin and their combinations in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:134-42.
33. Gheorghiadu M, Ferguson D. Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation* 1991;84:2181-6.
34. Krum H, Bigger JT Jr., Goldsmith RL, Packer M. Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:289-94.
35. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory

responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989;80:65-77.

36. Covit AB, Schaefer GL, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ. Suppression of the renin-angiotensin system by intravenous digoxin in chronic congestive heart failure. *Am J Med* 1983;75:445-7.
  37. Torretti J, Hendler E, Weinstein E, Longnecker RE, Epstein FH. Functional significance of Na<sup>+</sup>-K-ATPase in the kidney: effects of ouabain inhibition. *Am J Physiol* 1972;222:1398-405.
  38. Sigurdsson A, Amtorp O, Gundersen T, Nilsson B, Remes J, Swedberg K, the Ramipril Trial Study Group. Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. *Br Heart J* 1994;72:422-7.
  39. Nattel S, Rangno RE, Van Loon G. Mechanism of propranolol withdrawal phenomena. *Circulation* 1979;59:1158-64.
  40. Schmidt TA, Holm-Nielsen P, Kjeldsen K. No upregulation of digitalis glycoside receptor (Na<sup>+</sup>,KATPase) concentration in human heart left ventricle samples obtained at necropsy after long term digitalisation. *Cardiovasc Res* 1991;25:684-91.
  41. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365:176-86.
- 
- PALAVRAS-CHAVE** interrupção da digoxina, insuficiência cardíaca, mortalidade, reinternação, fração de ejeção reduzida
- 
- APÊNDICE** Para acesso a tabelas e figuras suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.