

## COMENTÁRIO EDITORIAL

## Digoxina: todos merecem uma segunda chance?

Marcelly Gimenes Bonatto<sup>1</sup>, Lídia Zytynski Moura<sup>2</sup>

Uso de digital já foi considerado, em associação com diuréticos, a base do tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), a despeito do risco de toxicidade e perfil de segurança da droga. No entanto, após mais de 200 anos de experiência clínica, sua aplicabilidade no tratamento atual da IC é bastante controversa e as diretrizes recentes sugerem o uso, em casos selecionado, com indicação não primordial (nível de recomendação II, classe de evidência A).

Nesse cenário, foram realizados três importantes estudos prospectivos, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, placebo controlados: a) DIG<sup>1</sup> (Digitalis Investigation Group – benefício de digital em pacientes com IC); b) PROVED<sup>2</sup> (retirada de digoxina em pacientes com IC em uso apenas de diuréticos) e c) RADIANCE<sup>3</sup> (retirada de digoxina em pacientes com IC em uso de enzima conversora de angiotensina (IECA) e diuréticos).

Os resultados do DIG Trial foram impactantes às luzes do conhecimento e arsenal terapêutico da época. Logo depois, o PROVED<sup>2</sup> e o RADIANCE<sup>3</sup> reiteraram a importância da droga demonstrando piora dos desfechos clínicos nos pacientes submetidos à retirada dela. Nos anos subsequentes, a descoberta dos benefícios clínicos de drogas como betabloqueadores, antagonistas da aldosterona, ivabradina e sarcubitril/valsartana desviaram o foco do tratamento e das pesquisas clínicas para essas novas terapias, tornando o uso de digital cada vez menos frequente.

Nesta edição, Malik et al<sup>7</sup>. estudaram uma população de 3.499 pacientes hospitalizados entre 2003-2004 por descompensação de IC pelo Medicare no programa OPTIMIZE HF. Especificamente o efeito da retirada da digoxina foi avaliado em uma coorte de propensão de 1.396 pacientes, sendo destes descontinuada em 721.

Similar a outras populações da época estes pacientes receberam tratamento padrão com uso de IECA (60%), betabloqueadores (62%), porém baixa taxa de uso de inibidor de aldosterona (15%) e sem uso de ivabradina ou sarcubitril/valsartana (ainda não utilizados na época).

O desfecho combinado (admissões por IC e mortalidade por todas as causas) aos 6 e 12 meses foi maior no grupo retirada em relação ao grupo que permaneceu em uso droga e esse resultado se manteve por 4 anos. Curiosamente, a retirada da digoxina levou a resultados significativamente piores no subgrupo que não usou betabloqueadores.

A análise de outros estudos (tabela 2) com retirada de digoxina, também descreveu resultados deletérios a curto e longo prazo.

Além do efeito inotrópico positivo, os digitais são conhecidos reduzir o tônus simpático central melhorando sensibilidade do barorreceptor, reduzindo a frequência cardíaca e desta maneira o consumo miocárdico. Portanto, a retirada da medicação pode levar a aumento da atividade simpática, aumento da frequência cardíaca e subsequente deterioração clínica.

O estudo atual corrobora esse raciocínio demonstrando benefício do uso de digital especialmente em pacientes que não toleram betabloqueadores, ou seja, não possuem uma modulação da atividade simpática.

Um trabalho recente demonstrou que em pacientes com ICFER apresentando o ritmo sinusal com frequência cardíaca maior que 70 bpm, o uso de digital ou ivabradina foi associado com redução de morte e hospitalização, em relação aos pacientes que não utilizaram nenhuma das medicações. Não houve diferença entre o grupo da ivabradina e o grupo do digital<sup>5</sup>. Esse resultado nos leva a crer que o benefício sobre os desfechos clínicos seja

<sup>1</sup>Departamento de Cardiologia, Serviço de Insuficiência Cardíaca e Transplante de Coração, Hospital Santa Casa de Misericórdia, Curitiba, Paraná, Brasil; <sup>2</sup>Departamento de Cardiologia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Paraná, Brasil.

oriundo da modulação simpática e da redução de frequência cardíaca na ICFER, de maneira mais importante do que a droga utilizada para tal.

No tratamento atual da IC, composto por arsenal terapêutico de novas drogas, o benefício do uso de digital ainda é passível de questionamentos, em especial no que diz respeito aos pacientes em uso de betabloqueadores

e ivabradina. Por outro lado, digital é uma medicação de baixo custo e amplamente disponível.

Novos estudos, especialmente em países subdesenvolvidos, devem ser estimulados para elucidar o papel da droga em melhorar desfechos clínicos e reduzir custos no tratamento de pacientes com ICFER recebendo a terapia farmacológica atual.

**TABELA 1 Estudos realizados com digoxina mostrando benefício em ICFER**

Estudos com benefício com uso de digital	DIG TRIAL <sup>1</sup>	ACTION-HF <sup>4</sup>	Guzman M, et al. <sup>5</sup>	Qamer SZ, et al. <sup>6</sup>
Ano	1997	2018	2018	2019
N	6800	2331	2364	3062
IECA/BRA (%)	94.1	94	88.8	74
Betabloqueador (%)	-	95	79	73
Espironolactona (%)	-	45	38,4	21
Diuréticos de alça (%)	81.2	78	89.2	86
FE % média	Ecocardiograma em 30% amostra	25%	33.3%	27%
Resultados	Redução: - 28% hospitalização por IC	Redução: - 12% morte por todas as causas (às custas de redução de causa CV). - 10% em hospitalização por IC em 30 dias - 14% de readmissão em 30 dias.	Redução: - 49% de readmissão em 30 dias e 28% em 4 anos. - 46% de readmissão por todas as causas ou morte por todas as causas em 30 dias e 24% em 4 anos.	Redução - Readmissão por IC 26% em 30 dias, 19% 1 ano e 10% em 6 anos.

**TABELA 2 Estudos com retirada de digital em ICFER**

Estudos sobre retirada digital	Pugh SE, et al. <sup>8</sup>	PROVED2	RADIANCE3	Ahmed A, et al. <sup>9</sup>	Malik A, et al. <sup>7</sup>
Ano	1989	1993	1993	2007 (banco dados 1991 - 1993)	2019 (banco dados 2003-2004)
N	44	88	178	2461	1396
IECA/BRA (%)	não menciona	0%	100%	96%	61%
Sarcubitril/valsartana (%)	0%	0%	0%	0%	0%
Ivabradina (%)	0%	0%	0%	0%	0%
Betabloqueadores (%)	20%	0%	não menciona	não menciona	64%
Espironolactona (%)	não menciona	não menciona	não menciona	não menciona	15%
Diuréticos (%)	75%	100%	100%	81%	73%
FE % média		27%	26%	31%	28%
Resultados	Retirada da digoxina: piora dos sintomas e sinais de IC. 36% dos pacientes pioraram no estudo, 25% atribuído a falta de digoxina e só 9% necessitou reintrodução do digital.	- Grupo digoxina: aumento de FE% e redução de peso e FC - Retirada da digoxina: piora da performance no exercício, aumento da incidência de falência de tratamento (morte, hospitalização, atendimento de emergência ou necessidade de intensificar a terapia)	Retirada da digoxina: piora dos sintomas da IC levando a descompensação, piora de capacidade funcional, qualidade de vida, fração de ejeção, aumento de peso e FC	Retirada da digoxina: - Nível sérico (1 ou mais): aumento de hospitalização por qualquer causa (18%) por IC (35%). - Nível sério (0,5-0,9): redução mortalidade por todas as causas (25%), redução de hospitalização por todas as causas (20%) por IC (40%).	Retirada da digoxina promoveu aumento de: - Hospitalização por IC: 31% (6 meses), 28% (1 ano), 21% (4 anos) - Hospitalização por qualquer causa: 18% (6 meses), 15% (1 ano), 16% (4 anos) - Morte por qualquer causa: 80% (30 dias), 25% (6 meses), 21% (1 ano) - Readmissão por IC ou morte por qualquer causa: 36% (30 dias), 28% (6 meses), 27% (1 ano), 20% (4 anos)
					*** No subgrupo que usava betabloqueador não houve diferença nos desfechos.

---

**REFERÊNCIAS**

1. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.
2. 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.
3. 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; 329:1-7
4. Prevalent digoxin use and subsequent risk of death or hospitalization in ambulatory heart failure patients with a reduced ejection fraction-Findings from the Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) randomized controlled trial. Ambrosy AP, Bhatt AS, Stebbins AL, Wruck LM, Fudim M, Greene SJ, et al. *Am Heart J*. 2018 May;199:97-104.
5. Prognosis of heart failure treated with digoxin or with ivabradine: A cohort study in the community. Guzman M, Gomez R, Romero SP, Aranda R, Andrey JL, Pedrosa MJ, Egado J, Gomez F. *Int J Clin Pract*. 2018 Nov;72(11): e13217.
6. Digoxin Use and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Qamer SZ, Malik A, Bayoumi E, Lam PH, Singh S, Packer M, et al. *Am J Med*. 2019 May 29. pii: S0002-9343(19)30443-7.
7. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Malik A, Masson R, Singh S, Wu WC, Packer M, Pitt B et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug, 74 (5) 617-627.
8. Clinical, haemodynamic, and pharmacological effects of withdrawal and reintroduction of digoxin in patients with heart failure in sinus rhythm after long term treatment. Pugh SE White NJ, Aronson JK, Grahame-Smith DG, Bloomfield JG. *Br Heart J*. 1989 Jun;61(6):529-39.
9. Effects of Discontinuation of Digoxin versus Continuation at Low Serum Digoxin Concentrations in Chronic Heart Failure. Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. *Am J Cardiol*. 2007 July 15; 100(2): 280-284.