

O Uso dos Digitálicos: Reflexo da Medicina como a Ciência das Verdades Transitórias

The Use of Digitalis: A Reflection of Medicine as the Science of Provisional Truths

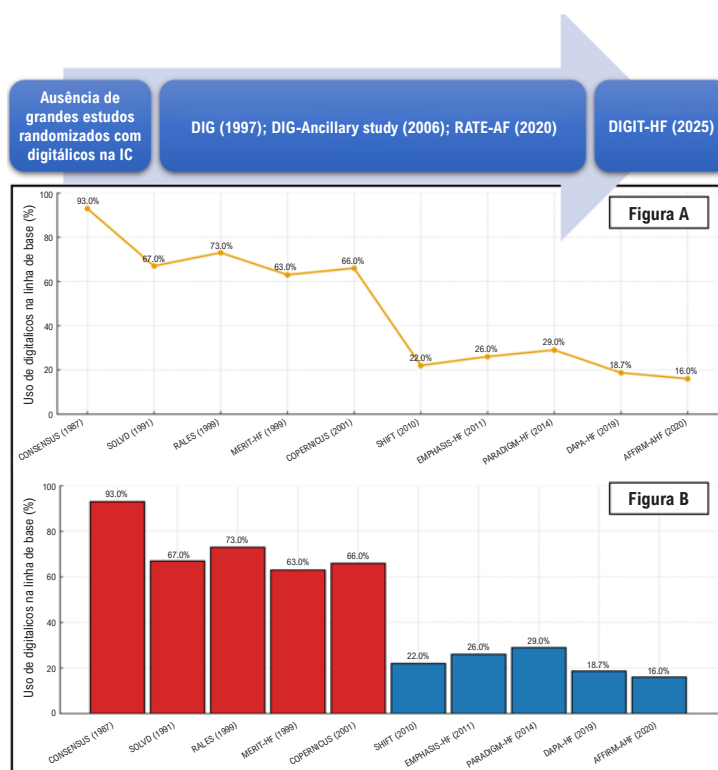
Plínio J. Wolf,¹ Carolina Casadei dos Santos,¹ João Rossi,¹ Marco Aurelio A. Finger,¹ Victor B. M. Mattos,¹ Raphael Rossi,¹ Edileide Barros Correia,¹ Marco Vasconcellos,¹ Larissa Bruscky,¹ Bruno Valdigem,¹ Haissa Assad,¹ Fernanda Fortuna¹

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Figura Central: O Uso dos Digitálicos: Reflexo da Medicina como a Ciência das Verdades Transitórias



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(3):20250049

Prevalência dos digitálicos em grandes estudos de insuficiência cardíaca em paralelo a estudos dos digitálicos. Previamente a 2010: alta prevalência dos digitálicos (vermelho). Após 2010: menor prevalência dos digitálicos (azul).

Palavras-chave

Digoxina; Digitoxina; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Plínio J. Wolf •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Av. Dr. Dante Pazzanese, 500.

CEP 04012-909, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: pjwolf@hotmail.com

Artigo recebido em 05/12/2025, revisado em 15/01/2026, aceito em 24/01/2026

Editor responsável pela revisão: Germano Souza

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250049>

Introdução

Segundo diretrizes atuais (recomendação I), o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) – caracterizada por fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$ – deve-se basear no esquema quádruplo para redução de desfechos cardiovasculares. O esquema consiste em betabloqueadores (BB), antagonistas de mineralocorticoides (ARM); bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (incluindo inibidores da

enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAII) ou inibidores da neprilisina e receptor da angiotensina – INRA); e Inibidores do cotransportador de Sódio e Glicose 2 (iSGLT2).^{1,2}

Nas últimas décadas, com a evolução terapêutica da ICFeR, alguns medicamentos, como os digitálicos,¹ antes amplamente recomendados, foram reduzidos ao papel de adjuvantes para pacientes refratários. Esses medicamentos perderam espaço diante de seus efeitos adversos e dos inequívocos benefícios do “Quarteto Fantástico”, sobretudo a partir do final da década de 1990 (Figura Central). No entanto, à luz de recentes evidências,³ os digitálicos parecem retomar relevância no tratamento adicional da Insuficiência Cardíaca (IC), refletindo que, diante das constantes nuances do uso dos digitálicos ao longo dos anos, a medicina, de fato, é a ciência das verdades transitórias.

Digitálicos e mecanismo de ação

Os digitálicos exercem efeitos inotrópicos positivos e cronotrópicos negativos. Seus mecanismos baseiam-se, primeiramente, na inibição da proteína intrínseca da membrana Na^+/K^+ -ATPase (intensificando a contratilidade miocárdica). Paralelamente, têm efeito simpático, atuando no aumento do tônus vagal (inibindo a atividade eferente dos nervos simpáticos, atenuando concentrações de epinefrina e renina), e na redução da frequência cardíaca (FC), inclusive no contexto de fibrilação atrial (FA), contribuindo para melhora da IC.^{4,5}

Contudo, o limite entre o efeito terapêutico e os efeitos adversos é tênue, em que se destacam as arritmias (bradiarritmias ou taquiarritmias), sintomas gastrointestinais e alterações visuais (xantopsia e visão turva), sobretudo na vigência de fatores de risco para intoxicação, como: idade avançada, sexo feminino, doença renal crônica, distúrbios eletrolíticos e interações medicamentosas.⁵

Os representantes dos digitálicos orais são a digoxina e a digitoxina. A primeira apresenta menor ligação proteica plasmática (10-40%), menor meia-vida (36-48 horas), maior excreção renal e pico de ação mais precoce e rápido, enquanto que a segunda apresenta maior ligação proteica sérica (>90%), meia-vida maior (4-6 dias), excreção predominantemente hepática e efeito mais lento e duradouro. Portanto, principalmente em pacientes com doença renal crônica, a digitoxina apresenta perfil mais seguro e ação mais gradual, com menor incidência de rápidos picos de ação.⁶

Histórico do uso dos digitálicos

Do século XVIII ao XX, os digitálicos eram uma das poucas possibilidades terapêuticas disponíveis para IC. Nas décadas de 80 e 90, esses medicamentos ainda eram amplamente recomendados, como demonstrado em estudos consagrados com IECA nos portadores de ICFeR: CONSENSUS (1987) e SOLVD (1991), respectivamente, com 93% e 66,5% da amostra utilizando digitálicos.^{7,8}

O primeiro estudo robusto em que se utilizou a digoxina na IC foi o estudo DIG (1997),⁹ randomizado, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado. O estudo avaliou sua eficácia em pacientes sintomáticos com FEVE < 45%, em ritmo sinusal. Foram incluídos 6800 pacientes, os quais

foram acompanhados por um período médio de 37 meses, e avaliados quanto ao desfecho primário de mortalidade geral. A amostra apresentava pacientes graves, com FEVE média de 28%; 32% deles em classe funcional (CF) *New York Heart Association* (NYHA) III/IV, otimizados com tratamento vigente à época (94% em uso de IECA, 80% de diurético e 42% de nitrato). O estudo concluiu que a digoxina não apresentou benefício na redução da mortalidade geral e, mesmo com diminuição de hospitalização por IC em 28% (desfecho secundário), o DIG retirou o protagonismo dos digitálicos.⁹

Além disso, há evidências de ausência de benefício do digitálico em outros cenários, como em portadores de FEVE > 45%,¹⁰ e no controle da FA em comparação a BB¹¹ (Tabela 1). Observa-se, ainda, uma queda progressiva de seu uso em ensaios contemporâneos, com novas terapias na ICFeR, como o INRA (PARADIGM-HF, 2014, 30% em uso de digitálicos)¹² e o iSGLT2 (DAPA-HF, 2019, 18,7% usando digitálico).¹³

Atualmente, as diretrizes apresentam baixo grau de recomendação dos digitálicos (IIb) em ICFeR sintomática, a despeito do tratamento quádruplo em doses otimizadas.^{1,2} Ainda, nos pacientes com FA, refratários ou com contraindicações ao BB, permanece a possibilidade do seu uso (IIa) com cautela.²

À luz das novas evidências

Em 2025, foi publicado importante um estudo a respeito do uso dos digitálicos na ICFeR (nesse caso, digitoxina), o DIGIT-HF,³ reacendendo a relevância dessas drogas no manejo da IC. Esse também foi um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego e multicêntrico, incluindo pacientes com ICFeR sintomáticos (FEVE < 40% em NYHA ≥ III ou FEVE < 30%, NYHA ≥ II) sob tratamento otimizado por pelo menos seis meses. Foram randomizados 1212 pacientes, com idade média de 66 anos, sendo 20% mulheres. Em 36 meses, o desfecho primário de mortalidade geral e hospitalização por IC foi reduzido em 18% [Hazard ratio (HR) 0,82; Intervalo de Confiança de 95% (IC95%): 0,69–0,98; p=0,03], associado a um número necessário para tratar de 22. Apesar de tendência, não houve redução estatisticamente significativa dos componentes isolados do desfecho.³

Comparativamente ao DIG, o DIGIT-HF³ contou com amostra reduzida (17,8% da amostra do DIG), incluiu 30% dos pacientes em FA (versus nenhum no DIG) e recrutou pacientes mais sintomáticos, sob tratamento contemporâneo e melhor otimizado. Evidentemente, o estudo apresentou limitações importantes. A maior delas foi o tamanho amostral inferior ao almejado (2190 pacientes), exigindo prolongamento e emendas, com consequente perda do poder estatístico. Possivelmente, a redução do tamanho amostral reduziu o poder para detecção de diferenças dos desfechos isolados (mortalidade/hospitalização). Houve, ainda, quebras de cegamento (82 pacientes), perdas de seguimento (25 pacientes) e baixa utilização de iSGLT2 (20%).

Entretanto, destacam-se aspectos relevantes do DIGIT-HF.³ Primeiro, a redução do desfecho composto de morte/hospitalização por IC ocorreu em pacientes mais graves (FEVE média de 28% e quase 70% em CF ≥ III/IV) em

Tabela 1 – Estudos randomizados na avaliação do benefício do digitálico na insuficiência cardíaca e/ou fibrilação atrial

Estudo	Publicação	Inclusão	Avaliação	Amostra / seguimento	Desfecho primário: RR ou HR (IC 95%)	Desfechos secundários: RR ou HR (IC 95%)
DIG	1997	FEVE $\leq 45\%$ + sinusal + IC sintomática	Digoxina x placebo	6800 / média 37 meses	Morte geral: 0,99 (0,91–1,07); p=0,80	Hospitalização piora IC: 0,72 (0,66–0,79); p<0,001 Hospitalização CV: 0,87 (0,81–0,93); p<0,001
DIG-Ancillary study	2006	FEVE $\geq 45\%$ + sinusal + IC crônica	Digoxina x placebo	988 / média 37 meses	Morte IC/hospitalização IC: 0,82 (0,63–1,07); p=0,136	Morte geral: 0,99 (0,76–1,28); p=0,925 Morte IC/hospitalização IC (2 anos): 0,71 (0,52–0,98); p=0,034
RATE-AF	2020	FA permanente + NYHA II + idade ≥ 60 anos	Digoxina x bisoprolol	160 / média 12 meses	Qualidade de vida (PCS score): 1,3 (–1,2 a 3,9); p=0,3*	Menos eventos adversos digoxina (25%) x bisoprolol (64%); p=0,001
DIGIT-HF	2025	FEVE $\leq 40\%$ e NYHA II ou FEVE $\leq 30\%$ e NYHA I + otimização tto ≥ 6 meses	Digitoxina x placebo	1212 / média 36 meses	Morte geral/hospitalização IC: 0,82 (0,69–0,98); p=0,03	Morte geral: 0,86 (0,69–1,07) Primeira hospitalização IC: 0,85 (0,69–1,05)

*Diferença de médias ajustada. CV: causas cardiovasculares; IC: insuficiência cardíaca; IC: intervalo de confiança; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; NYHA: classe funcional segundo New York Heart Association; PCS: Physical Component Summary; RR: risk ratio; tto: tratamento.

comparação com outros estudos, como PARADIGM-HF (aproximadamente 25% em CF $\geq$ III/IV).¹² Segundo, o impacto positivo se deu em um cenário de terapia otimizada (uso de BB, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e ARM, respectivamente, em torno de 96%, 94% e 75%), ou seja, eram pacientes refratários ao tratamento inicial recomendado. Tal situação é comum e de difícil manejo na prática e, nesse contexto, observa-se redução de desfechos adicionalmente ao tratamento padrão da IC (e não em substituição). Assim, considerando o elevado risco residual na IC, na ordem de 15,8 eventos (morte cardiovascular/hospitalização por IC) por 100 pacientes/ano nos pacientes otimizados,¹⁴ os digitálicos apresentam-se como alternativa terapêutica.

Além disso, o estudo sugere maior benefício em pacientes com Pressão Arterial Sistólica (PAS) mais baixa (PAS $\leq$ 120 mmHg, HR 0,61; IC95%: 0,48–0,79) e FC mais elevada (FC $\geq$ 75 bpm, HR 0,63; IC95%: 0,48–0,83),³ ou seja, pacientes mais graves e de maior dificuldade para a otimização medicamentosa.

Por fim, a segurança observada com o uso da digitoxina no DIGIT-HF é de extrema relevância, considerando-se a toxicidade e possibilidade de eventos desfavoráveis diante de níveis séricos elevados dos digitálicos.^{5,15} Não houve

diferença significativa dos efeitos adversos e descontinuação entre a digitoxina e o placebo,³ mostrando segurança da droga quando monitorizada. Destaca-se, inclusive, que 43% da amostra apresentava taxa de filtração glomerular estimada inferior a 60 mL/min/1,73m². Mesmo nesse subgrupo, o benefício foi presente (HR 0,73; IC95%: 0,56–0,94),³ sendo justamente os pacientes portadores de doença renal crônica. Essa é uma comorbidade que acomete 45% dos indivíduos com ICFe¹⁶ os quais estão sujeitos a um risco aumentado de intoxicação por digoxina.⁵

Tais achados somam-se às evidências prévias de que, quando os níveis séricos do digitálico são monitorizados, há segurança associada à redução dos desfechos, como atenuação de mortalidade na vigência de digoxinemia entre 0,5-0,8 ng/mL, em contraste com aumento da mortalidade em níveis séricos de digoxina superiores a 1,2 ng/mL.¹⁵

Assim, o estudo DIGIT-HF³ reabriu as discussões acerca do uso dos digitálicos. Frente às nuances do tratamento da IC ao longo dos anos, o digitálico mostrou-se um excelente representante da medicina como ciência das verdades transitórias, confirmando, após séculos de seu uso, a afirmação do conhecido médico holandês K. F. Wenckebach: “Uma vida longa é curta demais para se aprender o suficiente sobre essa droga maravilhosa.”⁶

Conclusão

Por tudo isso, os digitálicos mantêm-se como tratamento adicional da IC (permanecendo a mesma indicação das diretrizes atuais), nunca como substituição do tratamento quádruplo inicial padrão.^{1,2} Contudo, espera-se que o receio, e mesmo o estigma atual, frente à utilização dos digitálicos, seja progressivamente atenuado, reconhecendo-se sua real indicação terapêutica, associada aos cuidados quanto à toxicidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística e Redação do manuscrito: Wolf PJ; Obtenção de dados: Wolf PJ, Mattos VBM, Rossi RM, Vasconcellos M, Bruscky L, Assad H, Fortuna F; Análise e interpretação dos dados: Wolf PJ, Santos CC, Rossi J, Finger MAA, Correia EB, Valdigem B; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Wolf PJ, Santos CC, Rossi J, Finger MAA, Correia EB.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1757-80. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Bavendiek U, Großshennig A, Schwab J, Berliner D, Rieth A, Maier LS, et al. Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2025;393(12):1155-65. doi: 10.1056/NEJMoa2415471.
4. Wayne TF Jr. Clinical Use of Digitalis: A State of the Art Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(6):427-40. doi: 10.1007/s40256-018-0292-1.
5. Yang EH, Shah S, Criley JM. Digitalis Toxicity: A Fading but Crucial Complication to Recognize. *Am J Med*. 2012;125(4):337-43. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.019.
6. Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD. Digitalis Glycosides: Mechanisms and Manifestations of Toxicity. Part I. *Prog Cardiovasc Dis*. 1984;26(5):413-58. doi: 10.1016/0033-0620(84)90012-4.
7. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
8. 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(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
9. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
10. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure: The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation*. 2006;114(5):397-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.
11. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-508. doi: 10.1001/jama.2020.23138.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
14. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, Ezekowitz JA, Filippatos G, Gustafsson F, et al. Management of Worsening Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: JACC Focus Seminar 3/3. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(6):559-71. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.057.
15. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of Serum Digoxin Concentration and Outcomes in Patients with Heart Failure. *JAMA*. 2003;289(7):871-8. doi: 10.1001/jama.289.7.871.
16. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Heart Failure with Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1606-14. doi: 10.1002/ehf.821.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons