

Digoxina na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Proposta de um Guia Prático Baseado em Medicina de Precisão

Digoxin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Proposal for a Practical Precision Medicine-Based Guide

Germano Emílio Conceição-Souza^{1,2} 

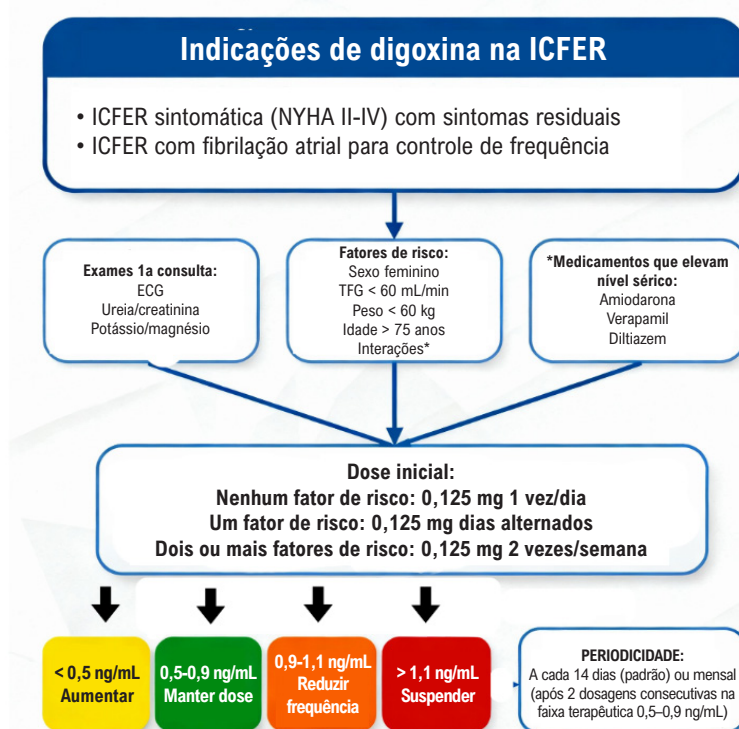
Instituto de Ensino e Pesquisa Clínica São José,¹ São José dos Campos, SP – Brasil

Hospital Regional de São José dos Campos,² São José dos Campos, SP – Brasil

Figura Central: Digoxina na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Proposta de um Guia Prático Baseado em Medicina de Precisão



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(3):e20250046

Fluxograma de decisão e manejo da digoxina na ICFER. Algoritmo proposto para manejo de digoxina na ICFER. O fluxo integra a indicação clínica, verificação de contraindicações, estratificação de risco para dose inicial e ciclo de monitoramento. O ajuste de dose é guiado por faixas de nível sérico (cores), visando o alvo terapêutico de 0,5 a 0,9 ng/mL. ECG: eletrocardiograma; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA: classe funcional da New York Heart Association; TFG: taxa de filtração glomerular. Fonte: Autor.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Digoxina; Medicina de Precisão; Glicosídeos Cardíacos; Farmacocinética.

Correspondência: Germano Emílio Conceição-Souza •

Instituto de Ensino e Pesquisa Clínica São José - Rua Teopompo de Vasconcelos, 147. CEP 12243-830, Vila Adyana, São José dos Campos, SP - Brasil
E-mail: germano.souza@iepsj.com.br

Artigo recebido em 29/11/2025, revisado em 20/12/2025, aceito em 24/01/2026
Editor responsável pela revisão: Humberto Villacorta

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250046>

Introdução: O paradoxo do digital

Digoxina ocupa uma posição singular na história da medicina cardiovascular. Apesar de ser o fármaco mais antigo em uso contínuo para o tratamento da insuficiência cardíaca (IC), sua prescrição sofreu um declínio acentuado nas últimas duas décadas. Ofuscada pelo advento de terapias modificadoras de doença e estigmatizada pelo receio de toxicidade, a digoxina foi relegada a uma recomendação Classe IIa na diretriz brasileira¹ e recomendação de terceira linha (Classe IIb) nas principais diretrizes internacionais.^{2,3}

Contudo, a exclusão sistemática da digoxina pode representar um erro histórico fundamentado em interpretações incompletas de dados antigos. Em um cenário onde a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) ainda impõe elevada morbimortalidade e sintomas residuais apesar da terapia otimizada, a premissa deste ponto de vista é assertiva: a digoxina não é obsoleta; o que se tornou obsoleto foi o modelo de prescrição empírica de dose fixa. À luz das evidências contemporâneas, propomos um resgate do digital guiado pela medicina de precisão.

É digno de nota que existem diferenças farmacocinéticas significativas entre diferentes digitálicos. Enquanto a digoxina é eliminada pelo sistema urinário, tem meia-vida curta (26 a 48 horas), é mais hidrofílica e tem baixa ligação a proteínas, a digitoxina é eliminada principalmente pelo fígado, tem meia-vida longa (5 a 7 dias), é mais lipofílica e tem alta ligação a proteínas. Nesse contexto, o uso de digitoxina tem sido considerado mais seguro em pacientes que tenham doença renal concomitante.

A construção da evidência: Do ensaio DIG à era contemporânea

O ponto de inflexão negativo para a digoxina foi o estudo *Digitalis Investigation Group* (DIG), publicado em 1997, que randomizou 6.800 pacientes com ICFER. Embora tenha demonstrado redução significativa nas hospitalizações por IC, o estudo foi neutro para mortalidade geral.⁴ Essa neutralidade, contudo, mascarava uma realidade farmacológica complexa: doses altas aumentavam a mortalidade, anulando o benefício das doses baixas.

Em 2003, uma análise *post hoc* fundamental conduzida por Rathore et al. redefiniu o entendimento da droga. Ao estratificar os pacientes do ensaio DIG pela concentração sérica de digoxina, os autores identificaram uma janela terapêutica estreita: pacientes com níveis entre 0,5 e 0,9 ng/mL apresentaram redução significativa na mortalidade. Em contraste, níveis superiores a 1,2 ng/mL aumentaram o risco de morte.⁵ Essa relação foi corroborada no cenário da fibrilação atrial pelo subestudo do ensaio ARISTOTLE, publicado em 2018 por Lopes et al., confirmando que a mortalidade associada à

digoxina era impulsionada por níveis séricos supratrapêuticos, independentemente da função sistólica.⁶

A validação definitiva do conceito de “baixo nível e alta vigilância” chegou em 2025 com a publicação do estudo DIGIT-HF. Esse ensaio clínico randomizado incluiu 2.666 pacientes com ICFER avançada, testando a digitoxina com ajuste de dose guiado por nível sérico. Os resultados demonstraram redução robusta no desfecho composto de mortalidade ou hospitalização por piora da IC, validando a segurança da monitorização terapêutica.⁷ Vale ressaltar que a digitoxina difere da digoxina em alguns aspectos farmacocinéticos.

Simultaneamente, o estudo DECISION traz uma perspectiva pragmática. Com um planejamento de inclusão de 980 pacientes, esse estudo inova ao incluir não apenas pacientes com ICFER, mas também aqueles com fração de ejeção levemente reduzida. O foco do DECISION em desfechos centrados no paciente (“dias vivos e fora do hospital”) e o uso de doses baixas de digoxina reforçam a tendência atual de personalização terapêutica.⁸

Proposta de guia prático: Estratificação de risco

Para transpor essas evidências para a prática clínica, especialmente no cenário brasileiro onde a digitoxina não está disponível, propomos um protocolo rigoroso para o uso da digoxina. O pilar central deste guia é o reconhecimento dos fatores de risco para intoxicação (Tabela 1) e o ajuste proativo da dose.

Algoritmo de dose e monitoramento

Recomendamos a abolição da dose inicial de 0,25 mg/dia para a maioria dos pacientes. A dose deve ser titulada conforme o número de fatores de risco presentes (Tabela 1):

Nenhum fator de risco: Iniciar 0,125 mg (1/2 comprimido) ao dia.

- Um fator de risco: Iniciar 0,125 mg em dias alternados.
- Dois ou mais fatores de risco: Iniciar 0,125 mg duas vezes por semana (por exemplo, segundas e quintas-feiras).
- O manejo completo, incluindo periodicidade de exames e ajustes finos baseados em níveis séricos, está detalhado na Figura Central.

Tabela 1 – Fatores de risco para intoxicação digitálica e mecanismos envolvidos

Fator de risco	Critério de definição	Mecanismo farmacocinético
Sexo feminino	-	Menor volume de distribuição muscular aparente para a droga
Insuficiência renal	TFG estimada < 60 mL/min/1,73 m ²	Redução da depuração renal da digoxina, prolongando a meia-vida
Baixo peso	Massa corporal < 60 kg	Menor massa muscular esquelética (principal reservatório tecidual da droga)
Idade avançada	Idade > 75 anos	Declínio fisiológico da função renal e redução da massa magra
Interações medicamentosas	Uso de amiodarona, verapamil ou diltiazem	Inibição da glicoproteína-P, aumentando a biodisponibilidade e reduzindo a excreção renal

TFG: taxa de filtração glomerular.

Ponto de Vista

O acompanhamento deve ser intensivo. Na primeira consulta (basal), é obrigatória a realização de ECG, função renal (ureia/creatinina) e eletrólitos (sódio, potássio, magnésio). A periodicidade de consultas e dosagem de digoxinemia deve ser a cada 14 dias até que se atinja a estabilidade (duas dosagens consecutivas no alvo terapêutico de 0,5 a 0,9 ng/mL). A partir desse momento, o monitoramento pode tornar-se mensal, mantendo-se a vigilância laboratorial e eletrocardiográfica em todas as visitas. Caso esses níveis se mantenham persistentemente controlados dentro da faixa alvo, é possível espaçar ainda mais as dosagens de digoxinemia, desde que se mantenha a vigilância clínica, com um alto índice de suspeição para eventuais sintomas de intoxicação, piora da função renal ou mudança de estado hidroeletrolítico. Caso seja necessário aumentar a dose (digoxinemia < 0,5 ng/mL), a dose deve ser cuidadosamente elevada em 25% a 50% da dose semanal e a nova dosagem deve ser realizada em 2 semanas. Caso o nível sérico esteja entre 0,9 e 1,1 ng/mL, a dose deve ser reduzida entre 25% e 50% da dose semanal. Caso o nível sérico seja maior do que 1,1 ng/mL, a digoxina deve ser suspensa e nova dosagem deve ser realizada em 2 semanas; nesse caso, se os níveis séricos retornarem aos níveis alvo ou abaixo deles, pode ser reiniciada a digoxina com metade da dose que estava prescrita. É fundamental que a dosagem da digoxina seja realizada pelo menos 6 horas após a sua administração oral, idealmente após 8 horas. Se feita antes desse intervalo, o resultado pode ser falsamente elevado, pois o fármaco ainda estará concentrado no sangue antes de sua distribuição entre os diversos órgãos e tecidos. Importante salientar que nova dosagem da digoxinemia está indicada em casos de detecção de alteração em mais de 30% da taxa de filtração glomerular (para cima ou para baixo), após episódios de descompensação da IC ou quando houver prescrição de novos fármacos que possam influenciar a sua biodisponibilidade (por exemplo, amiodarona).

Contraindicações

A segurança do uso da digoxina depende também do respeito às contraindicações absolutas e relativas, sumarizadas na Tabela 2.

Conclusão

A digoxina permanece uma ferramenta valiosa no arsenal terapêutico da ICFER, capaz de reduzir hospitalizações e melhorar a qualidade de vida. O “perigo” atribuído à droga reside, na verdade, na sua janela terapêutica estreita e no manejo inadequado. Ao adotarmos um protocolo de medicina de precisão — estratificando o risco inicial por características clínicas e guiando a manutenção por níveis séricos — transformamos uma droga antiga em uma arma moderna e segura.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Conceição-Souza GE.

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.

Tabela 2 – Situações contraindicadas ou de alto risco para início de digoxina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Condição clínica	Justificativa/risco
BAV	BAV de 2º ou 3º grau sem proteção de marcapasso (risco de assistolia)
Síndrome de pré-excitação	WPW com fibrilação atrial (risco de condução anterógrada acelerada e FV)
Miocardiopatia hipertrófica	Forma obstrutiva (aumento da obstrução da via de saída do VE)
Miocardite aguda	Miocárdio inflamado com sensibilidade aumentada e alto risco arritmogênico
Distúrbios eletrolíticos	Hipocalcemia (< 3,5 mEq/L) ou hipomagnesemia (precipitam toxicidade)
Síndrome coronariana aguda	Fase aguda do IAM (risco arritmogênico e aumento do consumo de oxigênio)

BAV: bloqueio atrioventricular; FV: fibrilação ventricular; IAM: infarto agudo do miocárdio; VE: ventrículo esquerdo; WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Referências

- Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
- 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):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

3. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
4. 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.
5. 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.
6. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-74. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
7. Bavendiek U, Berliner D, Dávila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, et al. Rationale and Design of the DIGIT-HF Trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):676-84. doi: 10.1002/ehf.1452.
8. van Veldhuisen DJ, Rienstra M, Mosterd A, Alings AM, van Asselt ADJ, Bouvy ML et al. DECISION Investigators and Committees. Efficacy and safety of low-dose digoxin in patients with heart failure. Rationale and design of the DECISION trial. *Eur J Heart Fail*. 2024 Oct;26(10):2223-2230.



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