

Digitálicos: os Resultados do DIG no Século XXI

Digoxin: the Results of the DIG Study in the XXI Century

Izo Helber e Paulo J. F. Tucci

Escola Paulista de Medicina - Unifesp, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Depois da divulgação de que não houve significância estatística na mortalidade geral do estudo DIG, a indicação dos digitálicos nos esquemas de tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) reduziu drasticamente. Estudos *post hoc*, que reavaliaram os dados do DIG, indicaram que um aspecto não considerado neste ensaio multicêntrico exerce influência decisiva no prognóstico dos pacientes: a concentração sérica da digoxina. Em relação àqueles que receberam placebo, a mortalidade geral e a hospitalização foram reduzidas em pacientes com concentração de digoxina inferior a 0,9 ng/ml. No primeiro trabalho que avaliou a influência dos digitálicos em modelo experimental de ICC, verificamos em nosso laboratório que ratas com síndrome congestiva secundária a infarto do miocárdio têm a sobrevida prolongada sob tratamento com digitoxina. As informações atuais recomendam que os méritos dos digitálicos continuem a ser analisados para estabelecer adequadamente sua importância no tratamento da ICC.

Dados recentes indicam que, nos EUA, mais de 5 milhões de indivíduos são acometidos de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e, a cada ano, 550.000 novos casos são diagnosticados, gerando aproximadamente um milhão de hospitalizações, com custos diretos e indiretos estimados em 29 bilhões de dólares/ano, com taxa de mortalidade variando de 5% a 75% ao ano¹. Aparentemente, essa importância é comum aos países ocidentais². Tais dados conferem relevante importância na busca de um medicamento para ICC que tenha como principais características: a melhora da qualidade de vida, ser economicamente viável, ser de fácil administração, não apresentar efeitos adversos importantes, ser de fácil combinação com outros medicamentos e, principalmente, aumentar a sobrevida dos pacientes.

Após a descrição de William Whithering das virtudes do uso de derivados da *Digitalis lanata* no tratamento de pacientes

Palavras-chave

Glicosídeos cardíacos, cardiotônicos, digoxina, insuficiência cardíaca.

com hidropisia, no século XVIII, os vários pequenos estudos existentes até o final do século XX não foram considerados suficientes para definir os méritos da utilização dos digitálicos nos pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca. Em 1993, foram publicados dois estudos randomizados, duplos-cegos e placebos-controlados, que analisaram a influência clínica da retirada de digoxina em pacientes que vinham recebendo o medicamento: PROVED³ e RADIANCE⁴. Os pacientes acompanhados no ensaio PROVED recebiam diurético associado à digoxina e os doentes acompanhados no RADIANCE eram medicados com digoxina associada a diurético e inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Seguindo-se ao período de estabilização, o digital foi substituído por placebo em um dos grupos de cada um desses ensaios. Nos dois estudos, após semanas de retirada da digoxina, houve diminuição da tolerância aos exercícios, redução da fração de ejeção, aumento da frequência e da descompensação cardíacas no grupo em que o digitalíco foi suspenso. Esses resultados caracterizaram o benefício clínico do uso de digitalícos.

Em 1997, foi publicado o estudo *Digitalis Investigation Group* (DIG)⁵, concebido para analisar se o uso de digitalícos reduz a mortalidade e hospitalização por ICC. O DIG randomizou, entre dois grupos, 7.788 pacientes que mantinham ritmo sinusal, em utilização de diuréticos e inibidores de enzima de conversão da angiotensina: os que tomavam digoxina e aqueles que ingeriam placebo. No braço principal do estudo, foram acompanhados 6.800 pacientes com fração de ejeção inferior a 45%. Embora a digoxina tenha reduzido o número de hospitalizações, a diferença identificada entre as mortalidades por intensificação da ICC alcançou valores limítrofes, mas não atingiu nível de significância.

Depois da divulgação de tais dados, foi nítida a redução do uso de digitalícos no esquema de tratamento da ICC, mesmo havendo documentação de que: 1) os digitalícos são os únicos agentes inotrópicos de utilização oral que não aumentam a mortalidade na ICC crônica⁶; 2) constituem uma classe de medicamentos que, ao serem utilizados em doses apropriadas, não acarretam hipotensão, alterações eletrolíticas e efeitos adversos renais⁷; 3) reduziram-se a mortalidade e hospitalização por todas as causas na análise *post hoc* do US Carvedilol⁷; 4) o benefício da espirolactona foi significativo apenas nos pacientes que receberam digoxina no estudo RALES⁸; 5) na análise conjunta dos dados do PROVED e do RADIANCE, os pacientes que recebiam digoxina associada a diurético e inibidor da enzima de conversão da angiotensina tiveram melhor evolução do que aqueles que receberam apenas os dois últimos medicamentos⁹.

Após a divulgação dos resultados do DIG, foi nítido o acentuado declínio da utilização de digitalícos no tratamento

Correspondência: Paulo J. F. Tucci •

Rua Estado de Israel, 181/94 - 04022-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: paulotucci@terra.com.br

Artigo recebido em 10/06/09; revisado recebido em 21/08/09; aceito em 29/09/09.

da insuficiência cardíaca durante o final do século passado e nos primeiros anos do século XXI. No registro OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure*), foi relatado¹⁰ que somente 30% dos pacientes com disfunção ventricular sistólica estavam em tratamento com digoxina antes da admissão, e a digoxina foi adicionada ou mantida após a alta em apenas 8% deles. Essa mudança na utilização da digoxina parece ser, predominantemente, devida à falta de significância estatística na análise da mortalidade descrita no ensaio DIG. Provavelmente, também houve contribuição de estudo que questionou a segurança da digoxina em mulheres¹¹. Finalmente, a disponibilidade de novos antagonistas neuro-hormonais, tais como betabloqueadores e antagonistas da angiotensina II e da aldosterona, a falta de patrocínio da indústria para os digitálicos e os sofisticados dispositivos para ressincronização cardíaca podem ter contribuído para diminuir a utilização da digoxina na ICC.

Na diretriz americana mais recente¹, considerando que não ficou estatisticamente caracterizado o benefício da digoxina na sobrevida, o uso de digitálicos passou da indicação IA para IIA; entretanto, na diretriz canadense², a recomendação de uso do medicamento é categorizada como IA em pacientes sintomáticos já medicados com IECA e betabloqueadores.

Análises posteriores dos dados do próprio estudo DIG propuseram novas interpretações para os resultados de tal ensaio. A análise de subgrupos indicou que a digoxina reduz a mortalidade em certas situações. Diversos autores indicaram que os níveis plasmáticos de digoxina - um aspecto que não foi considerado no DIG - são um determinante crítico dos resultados¹²⁻¹⁸. Em um dos trabalhos¹², foi apurado que pacientes com níveis plasmáticos de digoxina entre 0,5 e 0,9 ng/ml tiveram a mortalidade e a hospitalização reduzidas. Níveis séricos mais elevados do digitálico reduziram a hospitalização, mas não alteraram a mortalidade por todas as causas. Considerando pacientes com concentração sérica média de 0,89 ng/ml, Rich e cols.¹³ constataram que a digoxina teve efeitos benéficos sobre a mortalidade e a hospitalização em todos os grupos etários estudados no DIG. Ahmed¹⁴ descreveu redução da mortalidade e da hospitalização em idosos que ingeriram doses diárias iguais ou inferiores a 0,125 mg/dia.

Contrariando a opinião difundida de que o gênero feminino é mais suscetível aos efeitos tóxicos dos digitálicos, Adams e cols.¹⁵ demonstraram que a questão é mais complexa. Há relação linear entre concentração sérica de digoxina e mortalidade nas mulheres do estudo DIG; aquelas que tinham níveis séricos entre 0,5 e 0,9 ng/ml tiveram menor morbidade e não tiveram exacerbação da mortalidade. As mulheres com níveis plasmáticos superiores a 1,2 ng/ml tiveram redução da sobrevida. Ahmed e cols.¹⁶ compararam os dados de pacientes do DIG que deixaram de tomar digoxina com os de pacientes que continuaram a digitalização. Verificaram que os doentes que continuaram a tomar o medicamento tiveram reduzidas a mortalidade e a hospitalização.

Analisando os dados dos homens incluídos no estudo DIG, Rathore e cols.¹⁷ descreveram que aqueles com níveis séricos entre 0,5 e 0,8 ng/ml tiveram redução significativa da mortalidade; níveis entre 0,9 e 1,1 ng/ml não se associaram a diferenças com os doentes que recebiam placebo e os

portadores de níveis séricos superiores a 1,2 ng/ml tiveram maior mortalidade do que os que ingeriam placebo. Em outra publicação, Ahmed e cols.¹⁸, examinando os dados de pacientes do DIG que recebiam inibidores da enzima de conversão da angiotensina e diuréticos, verificaram que a digoxina reduziu a mortalidade e a hospitalização durante o primeiro ano de acompanhamento. Neste último trabalho, considerando as evidências atuais, é sugerida a realização de novo ensaio clínico, que tenha como objetivo avaliar a influência de baixas doses de digoxina na mortalidade.

Acresça-se que há indicações consistentes de que entre os efeitos benéficos dos digitálicos na ICC, além de sua ação inotrópica positiva, os digitálicos promovem, também, modulações dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona¹⁹⁻²¹ e que estes efeitos neuro-humorais se estabelecem sob baixas concentrações plasmáticas dos digitálicos²².

É inegável, contudo, que é muito difícil repetir outro ensaio clínico para testar a eficiência dos digitálicos em reduzir a mortalidade de humanos, e este fato confere importância a estudos experimentais que avaliem a questão. Mais ainda, nos grandes ensaios clínicos, ao se estudar sobrevida de grandes amostras populacionais, incluem-se particularidades que podem dificultar as avaliações. Dificuldades especiais são criadas pela diversidade da casuística em relação às faixas etárias, ao tipo, à intensidade e ao tempo de evolução da patologia, ao grau de disfunção miocárdica e à associação com outras doenças e outros medicamentos. A inexistência desses inconvenientes nos estudos com animais, que permitem controle mais estrito dos fatores intervenientes nos resultados, realça o mérito dos estudos experimentais.

Diversos trabalhos analisaram a influência de esquemas terapêuticos na sobrevida de animais portadores de insuficiência cardíaca secundária à oclusão da artéria coronária. Antagonistas da enzima de conversão da angiotensina²³⁻²⁵, dos receptores AT1²⁴, da endopeptidase neutra^{25,26}, da endotelina^{27,28}, dos sensibilizadores ao íon cálcio²⁹, dentre outros, foram testados experimentalmente com sucesso e representaram contribuição importante para a prática clínica. Destaque especial para o trabalho que descreveu, em caráter pioneiro, o efeito benéfico do captopril na sobrevida de ratas infartadas, e que revelou a importância dos bloqueadores da enzima de conversão da angiotensina para a prática cardiológica²⁴.

Não havia trabalho na literatura que houvesse testado a influência do tratamento com digitálicos na sobrevida de animais portadores de insuficiência cardíaca. Em nosso laboratório, analisamos a influência da digitoxina na sobrevida de ratas portadoras de insuficiência cardíaca congestiva secundária ao infarto do miocárdio. O texto correspondente foi publicado no periódico *Journal of Cardiac Failure*³⁰.

Resumidamente, ratas portadoras de grandes infartos, que ingeriram digitoxina em dose anteriormente padronizada de 0,1 mg/kg de peso/dia³¹, e que foram acompanhadas durante 280 dias, tiveram: 1) prolongamento da sobrevida; 2) atenuação da disfunção miocárdica; e 3) atenuação da congestão pulmonar, quando confrontadas com ratas que não ingeriram o digitálico.

Tendo em conta as peculiaridades especiais da investigação, esses dados não devem ser considerados como contestação às análises já existentes em humanos, mas deve chamar a atenção para a conveniência de se avaliar situações especiais, em que a conclusão de ausência de influência dos digitálicos na sobrevida de portadores de insuficiência cardíaca pode não se aplicar.

A divulgação dos trabalhos subsequentes ao DIG, que analisaram os dados dos pacientes que compuseram a casuística deste grande ensaio, criou apreciável suspeição sobre o conceito de que a digoxina não prolonga a sobrevida de cardiopatas em insuficiência cardíaca. O caminho para o esclarecimento definitivo de tal questão não está delineado. É possível considerar que as estratégias a serem seguidas são incertas e não se pode definir o tempo exigido para que ocorra o esclarecimento final. Lamentavelmente, é plausível considerar que, como muitas, as questões levantadas também possam cair no esquecimento e acabe não acontecendo a definição adequadamente fundamentada do papel dos digitálicos no tratamento da insuficiência cardíaca.

De qualquer forma, há razões para se lamentar que os digitálicos estejam sendo marginalizados sem uma definição incontestável de que eles são desnecessários na rotina de tratamento da insuficiência cardíaca. Há documentação

suficiente demonstrando sua eficiência, em baixas doses, ao não comprometer a sobrevida, não acrescentar comorbidades, reduzir as atividades do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina, melhorar a capacidade física e a sensação de bem-estar e não despertar interação medicamentosa importante, compondo uma classe de medicamentos de fácil acesso à população de baixo poder aquisitivo e de fácil controle por ministração oral.

O papel adequado dos digitálicos no tratamento da insuficiência cardíaca resta como uma tarefa para a cardiologia definir no século XXI.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP e CNPq.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Izo Helber pela UNIFESP.

Referências

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: e1-e90.
- Arnold JMO, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti M, Haddad H, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol.* 2006; 22: 23-45.
- Uretsky B, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. 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.
- Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini DO, Adams KF Jr, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1-7.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2007; 336: 525-33.
- Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002; 44: 251-66.
- Eichhorn EJ, Lukas MA, Wu B, Shusterman N. Effect of concomitant digoxin and carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 1032-5.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Castaigne A, Perez A, Palensky J, 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.
- Young JB, Gheorghide M, Uretsky BF, Patterson JH, Adams KF Jr. Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: Insights from the PROVED and RADIANCE trials. Prospective randomized study of ventricular function and efficacy of digoxin. randomized assessment of digoxin and inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32 (3): 686-92.
- Gheorghide M, Dirk J, Van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006; 113: 2556-64.
- Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1403-11.
- Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, 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.
- Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 806-13.
- Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentration. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 323-9.
- Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group Trial. A retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 497-504.
- 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.
- 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: 871-8.
- Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M, Zannad F, Young JB, et al. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 82-7.

19. 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.
20. Gheorghide M, Ferguson D. Digoxin: a neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation*. 1991; 84: 2181-6.
21. Adams KF Jr, Gheorghide M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 946-53.
22. Slatton ML, Irani WN, Hall SA. 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.
23. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation*. 1985; 72: 406-12.
24. Milavetz JJ, Raya TE, Johnson CS, Morkin E, Goldman S. Survival after myocardial infarction in rats: captopril versus losartan. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 714-9.
25. Lapointe N, Blais C Jr, Adam A, Parker T, Sirois MG, Gosselin H, et al. Comparison of the effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vasopeptidase inhibitor after myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1692-8.
26. Marie C, Mossiat C, Gros C, Schwartz JC, Lecomte JM, Bralet J. Effect of long-term therapy with fasidotril, a mixed inhibitor of neprilysin and angiotensin-converting enzyme (ACE), on survival of rats after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 1999; 41: 544-53.
27. Mulder P, Richard V, Derumeaux G, Hogie M, Henry JP, Lallemand F, et al. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation*. 1997; 96: 1976-82.
28. Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M, Yamaguchi I, Goto K, Sugishita Y. Inhibition of myocardial endothelin pathways improves long-term survival in heart failure. *Nature*. 1996; 384: 353-5.
29. Levijoki J, Pollesello P, Kaheinem P, Haikala H. Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol*. 2001; 419: 243-8.
30. Helber I, Santos AA, Antonio EL, Flumignan RLG, Bocalini DS, Piccolo C, et al. Digitoxin prolongs survival of female rats with heart failure due to large myocardial infarction. *J Card Fail*. 2009; 15: 798-804.
31. Helber I, Kanashiro RM, Alarcon EA, Antonio EL, Tucci PJF. A novel inexpensive murine model of oral chronic digitalization. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004; 31: 365-6.