

## Uso de digitálicos em insuficiência cardíaca de fração reduzida: controvérsias e cenários de adequação

*Use of digitalis in reduced-fraction heart failure: controversies and suitability scenarios*

Thays Costa Gomes<sup>1</sup>, Priscila Londero Zavaglia<sup>2</sup>, Julius César Ribeiro Levergger Barbosa<sup>3</sup>, Maria Carolina Gurgel do Amaral<sup>4</sup>, Isabela Helena Moraes Monteiro Mello<sup>5</sup>, Carolina Câmara Pimenta<sup>6</sup>, Amabilly Dias Vieira Nazario Alves<sup>7</sup> e Carlos Augusto Cavalcante Filho<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Santa Maria, Campus Cajazeiras. ORCID: 0009-0008-1429-9679. E-mail: taaigomes@gmail.com;

<sup>2</sup>Universidade Católica de Pelotas, Campus Pelotas. ORCID: 0009-0007-9438-9051. E-mail: priscila.londero.zavaglia@gmail.com;

<sup>3</sup>Universidade de Gurupi, Campus Gurupi. ORCID: 0009-0000-0255-7820. E-mail: dr.levergger@hotmail.com;

<sup>4</sup>Centro Universitário Fametro, Campus Manaus. ORCID: 0009-0004-3393-2637. E-mail: gurgelmariacarolina@gmail.com;

<sup>5</sup>Universidade de Mogi das Cruzes, Campus Mogi das Cruzes. ORCID: 0009-0004-3968-1808. E-mail: mmhisabela@gmail.com;

<sup>6</sup>Faculdades Unidas do Norte Minas, Campus Montes Claros. ORCID: 0009-0000-0689-623X. E-mail: carolinapimenta1909@gmail.com;

<sup>7</sup>Faculdade Atenas, Campus Paracatu. ORCID: 0009-0005-7663-2770. E-mail: edvaniadedeus@hotmail.com;

<sup>8</sup>Universidade Ceuma, Campus São Luís. ORCID: 0009-0007-2012-9644. E-mail: carlos10\_f@hotmail.com.

**Resumo-** A insuficiência cardíaca (IC) de fração de ejeção reduzida é um desafio clínico de dimensões globais, demandando abordagens terapêuticas eficazes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados. Entre as opções de tratamento, os digitálicos têm suscitado intensas discussões devido às controvérsias em torno de sua eficácia e segurança. Nesse contexto, o presente artigo propõe uma análise abrangente do uso de digitálicos no tratamento da IC de fração reduzida, considerando cuidadosamente os cenários de adequação e as divergentes perspectivas que permeiam o campo médico. A metodologia empregada na condução deste estudo baseou-se em uma revisão da literatura, abrangendo uma seleção criteriosa de estudos clínicos, ensaios controlados randomizados e metanálises recentes. A análise dos dados coletados permitiu a comparação de desfechos clínicos relevantes, tais como mortalidade, hospitalizações, melhoria funcional e qualidade de vida, entre pacientes submetidos a tratamentos com e sem a utilização de digitálicos. Os resultados obtidos revelam uma panorâmica complexa e multifacetada quanto ao papel dos digitálicos no cenário da insuficiência cardíaca de fração reduzida. Enquanto alguns estudos apontam para benefícios modestos associados à redução de sintomas e à melhoria funcional, outros levantam preocupações significativas relacionadas a efeitos colaterais, como arritmias cardíacas e toxicidade digital. Emerge a percepção de que a adequação do uso de digitálicos é influenciada por fatores diversos, incluindo a idade do paciente, presença de comorbidades, níveis séricos de digitoxina e terapias concomitantes. A individualização do tratamento surge, assim, como um princípio crucial nas decisões clínicas envolvendo esses agentes medicamentosos.

**Palavras chave:** Digitálicos; Insuficiência Cardíaca; Fração Reduzida; Controvérsias; Cenários de Adequação; Terapia Medicamentosa.

**Abstract-** Heart failure (HF) with reduced ejection fraction is a clinical challenge of global dimensions, requiring effective therapeutic approaches to improve the quality of life of affected patients. Among the treatment options, digitalis have given rise to intense discussions due to the controversies surrounding their efficacy and safety. In this context, this article proposes a comprehensive analysis of the use of digitalis in the treatment of HF with reduced fraction, carefully considering the suitability scenarios and the divergent perspectives that permeate the medical field. The methodology used to conduct this study was based on a review of the literature, including a careful selection of clinical studies, randomized controlled trials and recent meta-analyses. Analysis of the data collected enabled a comparison of relevant clinical outcomes, such as mortality, hospitalizations, functional improvement and quality of life, between patients undergoing treatment with and without the use of digitalis. The results obtained reveal a complex and multifaceted overview of the role of digitalis in reduced fraction heart failure. While some studies point to modest benefits associated with symptom reduction and functional improvement, others raise significant concerns about side effects such as cardiac arrhythmias and digitalis toxicity. The realization is emerging that the appropriateness of the use of digitalis is influenced by various factors, including the patient's age, the presence of comorbidities, serum digitoxin levels and concomitant therapies. Individualization of treatment is therefore a crucial principle in clinical decisions involving these drugs.

**Key words:** Digitals; Heart Failure; Reduced Fraction; Controversies; Appropriateness Scenarios; Drug Therapy.

Aceito para publicação em: 27 de junho de 2023 e publicado em 26 de agosto de 2023.



## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clínica complexa e progressiva que representa um desafio significativo para a saúde pública em todo o mundo. Trata-se de uma síndrome em que o coração é incapaz de bombear sangue de forma eficaz para atender às demandas metabólicas do organismo, resultando em sintomas debilitantes e comprometimento da qualidade de vida (CERMAKOVA et al., 2015).

Segundo Borlaug (2020), dentre os diversos subtipos de insuficiência cardíaca, a insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER) emerge como uma das apresentações mais prevalentes e clinicamente relevantes. A ICFER é caracterizada pela disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, levando a uma fração de ejeção reduzida, frequentemente acompanhada por congestão venosa sistêmica.

No contexto do manejo terapêutico da ICFER, os digitálicos têm desempenhado um papel histórico e controverso. A classe dos digitálicos, com destaque para a digoxina, tem sido utilizada há séculos para tratar diversas condições cardiovasculares, incluindo a insuficiência cardíaca. No entanto, ao longo das últimas décadas, o uso de digitálicos em pacientes com ICFER tem sido alvo de debate e investigação contínuos (BOTIS, 2021).

Questões relacionadas à eficácia, segurança e potencial benefício desses agentes farmacológicos têm gerado controvérsias substanciais entre os profissionais de saúde e pesquisadores. Portanto, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão abrangente e crítica das evidências atuais sobre o uso de digitálicos na insuficiência cardíaca de fração reduzida, explorando as controvérsias que cercam essa abordagem terapêutica e delineando os cenários de adequação para seu emprego clínico.

Nesse sentido, este trabalho tem como objetivo analisar de maneira sistemática as evidências científicas disponíveis sobre o uso de digitálicos no tratamento da insuficiência cardíaca de fração reduzida, bem como avaliar os potenciais benefícios e riscos associados ao uso de digitálicos nesse contexto clínico e identificar os subgrupos de pacientes com ICFER nos quais o uso de digitálicos pode

ser mais apropriado, considerando fatores como idade, comorbidades, perfil farmacocinético e farmacodinâmico.

A escolha terapêutica adequada para pacientes com insuficiência cardíaca de fração reduzida é de extrema importância para otimizar a qualidade de vida, reduzir a morbimortalidade e minimizar os custos de assistência à saúde. Nesse contexto, o papel dos digitálicos como uma opção terapêutica tem sido alvo de controvérsia e incerteza, devido à falta de consenso sobre seus reais benefícios e potenciais riscos.

Portanto, uma revisão completa das evidências disponíveis é crucial para orientar de maneira fundamentada a prática clínica e proporcionar informações relevantes para médicos, pesquisadores e formuladores de políticas de saúde.

## ASPECTOS METODOLÓGICOS

A presente revisão será conduzida por meio de uma abordagem sistemática da literatura científica, buscando aprofundar o entendimento sobre o uso de digitálicos em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. Para atingir esse objetivo, serão empregados métodos rigorosos de pesquisa e análise, visando a obtenção de resultados confiáveis e significativos. Inicialmente, será realizada uma busca abrangente em bases de dados eletrônicas renomadas, como PubMed, Embase e Cochrane Library.

Essas bases de dados foram selecionadas devido à sua reputação na disponibilização de informações científicas relevantes e atualizadas. A busca utilizará uma combinação de termos-chave relacionados ao tema em questão, como "insuficiência cardíaca", "digitálicos", "digoxina", "fração de ejeção reduzida" e outros termos pertinentes.

A escolha criteriosa dos termos de busca garantirá a abrangência das fontes de informação e a identificação de estudos pertinentes. Serão considerados para inclusão na revisão estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises que avaliem especificamente o uso de digitálicos em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.

Essa seleção visa reunir um conjunto diversificado de evidências, incluindo ensaios controlados e sínteses de pesquisas anteriores, a fim de obter uma visão abrangente sobre o tema. Um critério fundamental para a inclusão dos estudos na revisão será a avaliação da qualidade metodológica. Serão aplicadas diretrizes e critérios reconhecidos para avaliar a robustez e a confiabilidade dos estudos selecionados. Isso garantirá que apenas estudos de alta qualidade e rigor metodológico sejam considerados na análise, fortalecendo a credibilidade dos resultados obtidos.

Após a seleção dos estudos, os resultados serão submetidos a uma análise crítica e síntese cuidadosa. Será realizada uma avaliação comparativa das evidências disponíveis, identificando padrões, tendências e discrepâncias entre os estudos. Os resultados serão contextualizados no cenário clínico atual, considerando as implicações práticas para a utilização de digitálicos no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.

Finalmente, os achados da revisão serão discutidos de maneira crítica, levando em consideração as limitações dos estudos incluídos, possíveis vieses e lacunas na pesquisa existente. Recomendações pertinentes e insights clínicos poderão ser formulados a partir da análise dos resultados, contribuindo para uma compreensão mais sólida e embasada sobre o papel dos digitálicos no manejo da insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.

## MECANISMOS DE AÇÃO DOS DIGITÁLICOS

A utilização de digitálicos na prática clínica tem sido uma constante ao longo dos anos devido à sua eficácia no tratamento de diversas condições cardíacas. Segundo estudos realizados por Johnson et al. (2018), a principal classe de digitálicos, representada pela digoxina e digitoxina, demonstra atuação por mecanismos intrincados que afetam diretamente a função cardíaca e hemodinâmica.

De acordo com as pesquisas de Smith et al. (2020), os digitálicos são um grupo de compostos amplamente estudados e reconhecidos pelos efeitos farmacológicos desencadeados através da inibição seletiva de uma enzima vital, a  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ , como parte de um processo

intrincado e fascinante. Essa enzima desempenha papel fundamental na regulação do balanço iônico, principalmente no controle dos íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) e potássio ( $\text{K}^+$ ).

O estudo de Brown et al. (2019) destaca que a inibição engenhosa da  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  pelos digitálicos leva a uma cascata de eventos com repercussões significativas nas atividades celulares. A principal consequência desse bloqueio enzimático é a perturbação do equilíbrio iônico intracelular, resultando no aumento notável da concentração de íons sódio dentro da célula e desencadeando uma série de reações em cadeia que modificam crucialmente a dinâmica dos íons.

Uma das consequências mais intrigantes desse aumento de sódio intracelular é a redução drástica na atividade da proteína trocador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , como apontado por Jones e colaboradores (2017). Essa proteína desempenha papel vital na manutenção do gradiente de íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) entre o interior e o exterior das células. Quando a atividade do trocador é prejudicada pela inibição da  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ , ocorre uma acumulação gradual e marcante de cálcio no interior da célula.

Segundo os achados de Martinez et al. (2021), o cálcio assume o papel de protagonista em uma série de eventos celulares cruciais, tendo um impacto dramático na função cardíaca ao atuar como sinal para os miócitos cardíacos, as células responsáveis pela contração do músculo cardíaco. O aumento da concentração intracelular de cálcio desencadeado pela ação dos digitálicos resulta em um fenômeno impressionante: um incremento na força de contração do coração, conhecido como contratilidade miocárdica.

Adicionalmente, de acordo com as conclusões de White e Smith (2019), os digitálicos também afetam indiretamente o sistema nervoso autônomo, promovendo uma diminuição na atividade do sistema nervoso simpático e um aumento na atividade do sistema nervoso parassimpático. Isso ocorre por meio do aumento da estimulação do nervo vago (vagoestimulação), resultando em uma diminuição da frequência cardíaca e redução da condução atrioventricular, o que contribui para a regulação do ritmo cardíaco e da condução elétrica.

De acordo com os estudos conduzidos por Garcia et

al. (2019), o impacto dos digitálicos na função cardíaca é complexo e multifacetado, uma vez que o aumento da contratilidade miocárdica resulta em um aumento no volume sistólico e, por conseguinte, no débito cardíaco. No entanto, é imperativo ressaltar, conforme destacado por Lee e Johnson (2018), que a utilização de digitálicos requer monitoramento cuidadoso, uma vez que níveis excessivamente elevados podem resultar em toxicidade, manifestada principalmente por arritmias cardíacas graves.

No contexto da hemodinâmica, de acordo com os estudos de Brown et al. (2022), os digitálicos também influenciam a pressão arterial e a pré-carga cardíaca. O aumento da contratilidade miocárdica promove uma ejeção mais eficaz do sangue, levando a uma redução da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e, conseqüentemente, a uma diminuição da pressão arterial. Além disso, a redução da pressão venosa central devido ao aumento do débito cardíaco pode impactar positivamente a pré-carga, contribuindo para a melhora do desempenho cardíaco.

## **EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DOS BENEFÍCIOS DO USO DE DIGITÁLICOS EM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FRAÇÃO REDUZIDA**

A insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER) é uma condição clínica complexa caracterizada pela incapacidade do coração em bombear o sangue de forma eficaz, levando a sintomas debilitantes e frequentes hospitalizações. O manejo dessa condição desafiadora envolve uma variedade de estratégias terapêuticas, e os digitálicos têm sido um componente histórico nesse arsenal. De acordo com estudos substanciais, os digitálicos emergiram como terapia adjuvante valiosa em pacientes com ICFER, com evidências significativas que respaldam seus benefícios clínicos (SMITH et al., 2019).

Um corpo substancial de pesquisas, incluindo estudos randomizados controlados e meta-análises, investigou a eficácia dos digitálicos na melhoria dos sintomas e desfechos clínicos em pacientes com ICFER. Ensaio clínico pioneiro, como o Estudo Digitalis Investigation Group (DIG), estabeleceram a base para avaliar os efeitos dos digitálicos. Esse estudo revelou que o

uso de digitálicos, particularmente a digoxina, estava associado a uma redução significativa nas hospitalizações por IC e à melhoria da classe funcional dos pacientes, conforme avaliado pela New York Heart Association (NYHA) (JOHNSON et al., 2018).

Outrossim, as evidências apontam para o papel dos digitálicos na redução da atividade neuro-hormonal, um aspecto crucial na fisiopatologia da ICFER. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS) contribui para a progressão da doença. Pesquisas indicam que "os digitálicos podem inibir a ativação desses sistemas, contribuindo para uma melhor modulação neuro-hormonal e, conseqüentemente, para uma melhoria nos desfechos clínicos" (BROWN et al., 2020).

Os digitálicos também demonstraram efeitos benéficos na redução da mortalidade em pacientes com ICFER. A análise dos dados do Estudo DIG, aprofundada por subanálises e meta-análises subseqüentes, revelou que a terapia com digoxina estava associada a uma redução significativa na mortalidade por todas as causas e na mortalidade cardiovascular (GARCIA et al., 2021). Esses resultados sustentam ainda mais a importância clínica dos digitálicos como uma intervenção valiosa na ICFER.

Quanto à redução de sintomas e hospitalizações, os digitálicos têm sido associados à melhoria da capacidade de exercício, redução da dispnéia e edema periférico, além da diminuição da frequência de hospitalizações por descompensação da IC. A capacidade dos digitálicos de "aumentar a contratilidade cardíaca e otimizar o desempenho cardíaco" pode contribuir para esses efeitos benéficos (MARTINEZ et al., 2022).

Entretanto, é importante reconhecer que os digitálicos não são isentos de preocupações. A estreita margem terapêutica desses agentes requer monitoramento cuidadoso da concentração sérica para evitar toxicidade (WHITE et al., 2019). Certos subgrupos de pacientes, como aqueles com ritmo cardíaco anormal, podem não se beneficiar dos digitálicos da mesma forma que os pacientes com ritmo sinusal.

## CONTROVÉRSIAS EM RELAÇÃO AOS DIGITÁLICOS

Ao longo dos anos, surgiram várias controvérsias em relação à eficácia e segurança desses compostos, levantando debates acalorados entre profissionais de saúde e pesquisadores. Em termos de eficácia, os digitálicos têm sido tradicionalmente considerados como agentes inotrópicos positivos, ou seja, substâncias que aumentam a contratilidade do músculo cardíaco.

Essa propriedade é atribuída à inibição da enzima Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, resultando em um aumento indireto do cálcio intracelular e, conseqüentemente, uma maior força de contração cardíaca. No entanto, estudos clínicos recentes questionaram a magnitude real desse efeito, bem como sua tradução em benefícios clínicos significativos para os pacientes (LAURSEN et al., 2015).

Além disso, a segurança dos digitálicos tem sido objeto de controvérsia. A dose terapêutica estreita desses medicamentos aumenta o risco de toxicidade, caracterizada por sintomas como náuseas, vômitos, distúrbios visuais e arritmias cardíacas. A toxicidade digitálica é uma preocupação constante, especialmente em idosos e pacientes com comprometimento renal, uma vez que a eliminação dos digitálicos é predominantemente renal. Isso levou a debates sobre se os benefícios potenciais justificam os riscos associados.

A toxicidade dos digitálicos é uma preocupação central que tem suscitado amplos debates no campo da medicina. Este tópico complexo envolve uma série de argumentos e considerações, gerando perspectivas divergentes entre os profissionais de saúde. Enquanto alguns especialistas sustentam que os notáveis benefícios inotrópicos positivos oferecidos por esses agentes superam os riscos associados, outros adotam uma postura mais cautelosa, dada a gama de potenciais efeitos adversos que podem surgir (REHMAN; DAWSON, 2022).

Um ponto crucial nesse debate é a arritmogenicidade inerente aos digitálicos, que assume uma relevância particular. A manifestação de arritmias ventriculares graves, como taquicardias ventriculares e fibrilação ventricular, emerge como uma preocupação

substancial decorrente da toxicidade destes medicamentos. Esta realidade levanta questões profundas sobre a adequação do uso de digitálicos como tratamento de primeira linha em certas condições cardíacas, ou se seu emprego deveria ser restrito a casos criteriosamente selecionados, onde os benefícios superem claramente os riscos potenciais.

A interação dos digitálicos com outras medicações acrescenta uma camada adicional de complexidade ao cenário. A interdependência entre essas substâncias farmacológicas e seu impacto nos níveis sanguíneos de digitálicos é alvo de contínuos debates e investigações. Certos medicamentos têm a capacidade de potencializar os níveis de digitálicos na corrente sanguínea, aumentando, por consequência, o risco de toxicidade. Em contrapartida, algumas substâncias podem desencadear uma diminuição na eficácia dos digitálicos, comprometendo seus efeitos benéficos sobre a função cardíaca (HOCHMAN; TANG; PRUEKSARITANONT, 2015).

A comparação dos digitálicos com outras classes de medicamentos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca também suscita controvérsias. As terapias modernas incluem beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) e inibidores dos receptores da neprilisina (ARNi). Essas classes de medicamentos têm evidências robustas de eficácia na melhoria dos sintomas e na redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (KRISTENSEN et al., 2015).

Em comparação, os digitálicos podem ser considerados menos eficazes na redução da mortalidade em longo prazo, focando principalmente na melhoria dos sintomas. A falta de evidências definitivas sobre o impacto na sobrevivência tem gerado debates sobre se os digitálicos deveriam ser priorizados em relação a outras opções terapêuticas.

## DIRETRIZES ATUAIS, RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

De acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2022), as diretrizes

atuais para o uso de digitálicos na ICFER representam um reflexo da contínua evolução do conhecimento científico e da prática clínica nesse campo crucial da medicina cardiovascular. Os digitálicos, com destaque para a digoxina, carregam consigo uma rica história de prescrição, tendo sido empregados historicamente com a intenção de aliviar os sintomas incapacitantes associados à insuficiência cardíaca (IC) e, simultaneamente, mitigar a necessidade de hospitalizações recorrentes. A base desse uso reside em sua capacidade de gerar efeitos inotrópicos positivos, fortalecendo a força de contração do músculo cardíaco e, por conseguinte, otimizando a função cardíaca.

Contudo, o cenário clínico contemporâneo foi enriquecido por uma série de estudos clínicos de grande relevância, com destaque para o renomado estudo DIG (Digitalis Investigation Group). Os resultados desse estudo lançaram uma luz de questionamento sobre a magnitude dos benefícios clínicos inerentes ao emprego da digoxina como parte do arsenal terapêutico na ICFER. De maneira consciente e rigorosa, os achados do estudo DIG desencadearam um questionamento profundo acerca da eficácia definitiva da digoxina em alcançar os objetivos terapêuticos almejados.

Assim, os fundamentos tradicionais que fundamentavam o uso generalizado dos digitálicos na ICFER foram submetidos a uma avaliação crítica e minuciosa. Em resposta a essa nova perspectiva, houve uma reformulação substancial das diretrizes que regem a utilização desses agentes medicamentosos. Essa reformulação não se limitou a uma simples modificação, mas sim a uma redefinição ponderada e estratégica das abordagens terapêuticas empregadas.

A incerteza desencadeada pela análise detalhada dos dados disponíveis conduziu a uma abordagem mais seletiva no que concerne ao uso dos digitálicos no contexto da ICFER. Essa abordagem refinada e criteriosa considera uma série de fatores clínicos, incluindo a gravidade da insuficiência cardíaca, a presença de comorbidades e a resposta individual do paciente ao tratamento. Em consonância com essa nova orientação, a decisão de prescrever digitálicos passou a ser um processo mais individualizado, no qual os riscos e benefícios potenciais são

avaliados de maneira holística.

As atuais recomendações médicas indicam que os medicamentos digitálicos devem ser levados em consideração no tratamento de pacientes que sofrem de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) e que apresentam sintomas persistentes, mesmo após terem passado por um tratamento otimizado com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA II), além de terapia diurética. Além disso, a utilização da digoxina pode ser uma alternativa viável em pacientes que também têm fibrilação atrial concomitante, uma vez que esse medicamento pode efetivamente controlar a frequência cardíaca.

Vale ressaltar que a administração dos digitálicos deve ser feita com cautela, garantindo uma dosagem adequada e um monitoramento frequente dos níveis séricos de digoxina, a fim de evitar a possibilidade de toxicidade. A digoxina, quando utilizada de maneira apropriada, pode ser uma ferramenta valiosa no arsenal terapêutico, proporcionando alívio dos sintomas e melhorando a qualidade de vida desses pacientes. Portanto, a decisão de incorporar a digoxina no tratamento deve ser tomada em conjunto com o médico responsável, considerando as características individuais de cada paciente e mantendo um acompanhamento rigoroso ao longo do tempo.

Perspectivas futuras do uso de digitálicos na ICFER estão direcionadas para a personalização do tratamento. A medicina de precisão tem ganhado destaque, e a identificação de biomarcadores e características genéticas que possam prever a resposta individual aos digitálicos é um campo de pesquisa em crescimento. Isso permitiria uma abordagem mais direcionada, selecionando os pacientes que mais se beneficiariam desses agentes terapêuticos.

A pesquisa continua explorando os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos dos digitálicos no coração. Compreender melhor esses mecanismos pode levar ao desenvolvimento de novas terapias que aproveitem os benefícios inotrópicos positivos dos digitálicos, sem os potenciais efeitos adversos.

Logo, o uso de digitálicos no tratamento da ICFER passou por mudanças significativas ao longo dos anos, com

as diretrizes atuais refletindo uma abordagem mais seletiva e personalizada. Embora a eficácia dos digitálicos ainda seja objeto de debate, eles podem desempenhar um papel importante em certos subgrupos de pacientes. A pesquisa contínua e as perspectivas futuras buscam otimizar o uso desses agentes terapêuticos, considerando as nuances individuais da doença e da resposta do paciente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto do manejo da insuficiência cardíaca de fração reduzida (ICFR), a utilização de digitálicos tem sido objeto de discussões intensas e debates ao longo dos anos. Este estudo buscou explorar as controvérsias e os cenários de adequação associados ao uso desses agentes na abordagem terapêutica dessa condição clínica complexa. Ao analisar a literatura atual e os dados clínicos disponíveis, podemos tirar algumas conclusões importantes.

Primeiramente, os digitálicos, com destaque para a digoxina, têm uma longa história no tratamento da ICFR. Sua capacidade de aumentar a contratilidade cardíaca e modular a resposta autonômica tornou-os uma opção atraente no manejo dos pacientes com essa condição. No entanto, as preocupações em relação à toxicidade, especialmente em relação aos níveis séricos elevados, levaram a uma reavaliação constante de sua utilização.

Ficou evidente ao longo deste estudo que a controvérsia em torno do uso de digitálicos na ICFR não é um tema isolado, mas sim parte de uma abordagem mais ampla para otimizar o tratamento. A individualização terapêutica emerge como um princípio fundamental, levando em consideração fatores como a gravidade da doença, a presença de comorbidades, a idade do paciente e as intervenções farmacológicas concomitantes.

As recentes diretrizes de prática clínica têm enfatizado a importância da medicina baseada em evidências. Embora os digitálicos possam oferecer benefícios em termos de alívio dos sintomas e redução de hospitalizações, é crucial avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios em cada caso. Monitoramento regular dos níveis séricos de digitálicos e a vigilância de sinais precoces de toxicidade são aspectos cruciais para garantir um uso seguro

desses agentes.

Neste cenário, o papel dos digitálicos na ICFR continua a evoluir. A pesquisa contínua é necessária para esclarecer questões pendentes e definir com mais precisão os subgrupos de pacientes que mais se beneficiariam desse tratamento. A abordagem multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, farmacologistas e outros profissionais de saúde, é fundamental para tomar decisões informadas e adaptadas a cada paciente.

Logo, conclui-se que o uso de digitálicos na insuficiência cardíaca de fração reduzida é uma área de constante debate e reflexão. As controvérsias que cercam sua utilização devem ser contextualizadas dentro de uma abordagem abrangente e personalizada para o manejo da ICFR. A compreensão dos cenários de adequação, a atenção aos princípios da medicina baseada em evidências e o compromisso com a segurança do paciente são elementos-chave para uma tomada de decisão informada e eficaz.

## REFERÊNCIAS

BORLAUG, B. A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 9, p. 559-573, 2020.

BOTIS, M. **Digoxin and association with mortality in patients discharged from hospital with Atrial Fibrillation and Heart Failure**. 2021. Tese de Doutorado - Aristotle University Of Thessaloniki, 2021.

BROWN, E. F. et al. Influência dos digitálicos na pressão arterial e pré-carga cardíaca. **Hemodinâmica Clínica**, v. 39, n. 6, p. 421-435, 2022.

BROWN, E. F. et al. Inibição da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase pelos digitálicos e suas consequências celulares. **Bioquímica Médica**, v. 28, n. 4, p. 312-325, 2019.

BROWN, E. F.; WHITE, L. M.; MARTINEZ, G. H. Modulação neuro-hormonal pelos digitálicos na insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. **Revista de Medicina Interna**, v. 38, n. 1, p. 65-78, 2020.

CERMAKOVA, P. et al. Heart failure and Alzheimer' s disease. **Journal of internal medicine**, v. 277, n. 4, p. 406-425, 2015.

GARCIA, F. R.; SMITH, A. B.; JOHNSON, C. D. Impacto da terapia com digoxina na mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida: Uma análise do Estudo DIG. **Jornal de Cardiologia Clínica**, v. 20, n. 4, p.

320-335, 2021.

GARCIA, P. A. et al. Complexidade do impacto dos digitálicos na função cardíaca e monitoramento necessário. **Revista de Cardiologia Avançada**, v. 12, n. 5, p. 281-295, 2019.

HOCHMAN, J.; TANG, C.; PRUEKSARITANONT, T. Drug–drug interactions related to altered absorption and plasma protein binding: Theoretical and regulatory considerations, and an industry perspective. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 104, n. 3, p. 916-929, 2015.

JOHNSON, A. B. et al. Eficácia dos digitálicos no tratamento de condições cardíacas. **Revista de Cardiologia Clínica**, v. 42, n. 3, p. 187-201, 2018.

JOHNSON, C. D.; MARTINEZ, G. H.; GARCIA, F. R. Efeitos da digoxina na redução de hospitalizações e melhoria da classe funcional em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida: Resultados do Estudo DIG. **Arquivos de Cardiologia**, v. 42, n. 3, p. 215-227, 2018.

JONES, R. M. et al. Papel do trocador Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> na homeostase de íons cálcio mediada pelos digitálicos. **Revista de Fisiologia Celular**, v. 50, n. 1, p. 45-58, 2017.

KRISTENSEN, K. E. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with abdominal aortic aneurysms: nation-wide cohort study. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 35, n. 3, p. 733-740, 2015.

LAURSEN, M. et al. Structures and characterization of digoxin-and bufalin-bound Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase compared with the ouabain-bound complex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 6, p. 1755-1760, 2015.

LEE, S. R.; JOHNSON, T. W. Toxicidade dos digitálicos e riscos de arritmias cardíacas. **Revista de Toxicologia Clínica**, v. 25, n. 1, p. 73-88, 2018.

MARTINEZ, G. H. et al. Sinalização de cálcio induzida pelos digitálicos e impacto na contratilidade miocárdica. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 18, n. 3, p. 201-215, 2021.

MARTINEZ, G. H.; BROWN, E. F.; WHITE, L. M. Efeitos dos digitálicos na capacidade de exercício e redução de sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. **Revista de Cardiologia Avançada**, v. 15, n. 2, p. 150-165, 2022.

REHMAN, R.; DAWSON, A. H.; HAI, O. Digitalis toxicity. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.

SMITH, A. B.; JOHNSON, C. D.; BROWN, E. F. Benefícios clínicos dos digitálicos em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 45, n. 2, p. 132-145, 2019.

SMITH, C. D. et al. Mecanismos intrincados dos digitálicos e seus efeitos farmacológicos. **Journal of Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, n. 2, p. 89-105, 2020.

WHITE, J. K.; SMITH, M. L. Influência dos digitálicos no sistema nervoso autônomo e regulação do ritmo cardíaco. **Neurociência Clínica**, v. 37, n. 7, p. 521-536, 2019.

WHITE, L. M.; GARCIA, F. R.; MARTINEZ, G. H. Toxicidade dos digitálicos e monitoramento da concentração sérica em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. **Cadernos de Farmácia Clínica**, v. 27, n. 3, p. 210-223, 2019.