

Resumo: Objetivou-se descrever as taxas de mortalidade e sobrevida de idosos com insuficiência cardíaca que fizeram uso de digoxina, bem como identificar os fatores de risco associados à mortalidade. Prontuários de pacientes idosos (≥ 60 anos) atendidos no ambulatório de cardiologia para insuficiência cardíaca e que fizeram uso de digoxina foram triados e selecionados para este estudo retrospectivo. Variáveis sociodemográficas e clínicas foram mensuradas. A sobrevida foi verificada pelas curvas de Kaplan-Meier e teste log-rank. A regressão logística múltipla ajustada foi utilizada para avaliar os potenciais fatores de risco associados à mortalidade. Dos 65 prontuários analisados a sobrevida foi menor nos pacientes que utilizavam a dosagem de 0,125mg ($p=0,093$). A taxa de mortalidade foi de 35,9% e as chances de óbitos aumentaram nos indivíduos com idade acima de 76 anos ($p=0,010$; ORaj: 4,021), que possuíam outras doenças cardíacas ($p=0,004$; ORaj: 5,943) e com maior tempo de uso da digoxina ($p=0,047$; ORaj: 1,164).

Descritores: Digoxina, Mortalidade, Idoso.

Mortality of digoxin-treated elderly cardiac subjects

Abstract: This study aimed to describe the mortality and survival rates of elderly with heart failure who used digoxin, as well as to identify the risk factors associated with mortality. Records of elderly patients (≥ 60 years old) treated at the heart failure outpatient cardiology clinic were screened and selected for this retrospective study. Sociodemographic and clinical variables were measured. Survival was verified by Kaplan-Meier curves and log-rank test. Adjusted multiple logistic regression was used to assess potential risk factors associated with mortality. Of the 65 medical records analyzed, survival was lower in patients using 0.125 mg ($p=0.093$). The mortality rate was 35.9% and the chances of death increased in individuals over the age of 76 years ($p=0.010$; ORaj: 4.021), who had other heart disease ($p=0.004$; ORaj: 5.943) and with longer use of digoxin ($p=0.047$; ORaj: 1.164).

Descriptors: Digoxin, Mortality, Aged.

Mortalidad de ancianos cardiacos tratados con digoxina

Resumen: El objetivo es describir las tasas de mortalidad y supervivencia de personas mayores con insuficiencia cardíaca que usaban digoxina, así como identificar los factores de riesgo asociados con la mortalidad. Los registros de pacientes ancianos (≥ 60 años de edad) tratados en la clínica ambulatoria de cardiología con insuficiencia cardíaca se examinaron para este estudio retrospectivo. Se midieron variables sociodemográficas y clínicas. La supervivencia se verificó mediante curvas de Kaplan-Meier y prueba de log-rank. Se utilizó la regresión logística múltiple ajustada para evaluar los posibles factores de riesgo asociados con la mortalidad. De los 65 registros médicos analizados, la supervivencia fue menor en los pacientes que utilizaron 0.125 mg ($p=0.093$). La tasa de mortalidad fue de 35.9% y las posibilidades de muerte aumentaron en personas mayores de 76 años ($p=0.010$; ORaj: 4.021), que tenían otras enfermedades cardíacas ($p=0.004$; ORaj: 5.943) y con uso más prolongado de digoxina ($p=0.047$; ORaj: 1.164).

Descritores: Digoxina, Mortalidad, Anciano.

Edivaldo Cremer

Enfermeiro. Doutorando em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR - Brasil.
E-mail: edivaldocremer@uenp.edu.br

Almir Conrrado Rodrigues de Lima

Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR - Brasil.
E-mail: almirconrrado@gmail.com

Larissa Laila Cassarotti

Enfermeira. Especialista em Urgência e Emergência, Maringá, PR - Brasil.
E-mail: larycassarotti@gmail.com

Gabrielle Rodrigues Munhoz

Farmacêutica. Maringá, PR - Brasil.
E-mail: munhozgab@gmail.com

Romulo Jordão Barbosa Pedrinho

Farmacêutico. Maringá, PR - Brasil.
E-mail: romulo.pedrinho@gmail.com

Roberto Kenji Nakamura Cuman

Farmacêutico. Doutor em Farmácia. Professor do Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR - Brasil.
E-mail: rkncuman1@gmail.com

Submissão: 29/07/2019

Aprovação: 10/01/2020

Como citar este artigo:

Cremer E, Lima ACR, Cassarotti LL, Munhoz GR, Pedrinho RJB, Cuman RKN. Mortalidade de indivíduos idosos cardíacos tratados com digoxina. São Paulo: Revista Recien. 2020; 10(29):120-128.

Introdução

A digoxina é um medicamento amplamente utilizado na medicina cardiovascular no tratamento da insuficiência cardíaca sintomática com comprometimento da função ventricular esquerda e controle da frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial^{1,2,3}.

Apesar de ambas indicações serem recomendadas por recentes de diretrizes, os efeitos da digoxina na insuficiência cardíaca baseiam-se em dois estudos que indicaram que a retirada do medicamento piora o estado funcional, a capacidade de exercício e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos pacientes^{4,5}; e um ensaio clínico randomizado controlado por placebo⁶. Sobre a indicação para o controle de frequência na fibrilação atrial, não há estudo randomizado controlado por placebo que forneça evidências de apoio⁷.

Este medicamento tem uma janela terapêutica estreita e seus níveis são influenciados por interações medicamentosas e comorbidades, além de causar danos se não for cuidadosamente administrada⁸. Uma série de estudos recentes indicaram que a digoxina pode ter um efeito negativo sobre a mortalidade^{9,10,11,12,13,14,15,16,17}, todavia nenhuma investigação avaliou a sobrevida ou o efeito a longo prazo da digoxina na mortalidade por insuficiência cardíaca, principalmente em idosos. Considerando esses resultados conflitantes é premente a realização de estudo de seguimento desses pacientes, que pode estimar a segurança da terapia com digoxina.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi descrever as taxas de mortalidade e sobrevida de idosos com insuficiência cardíaca que fizeram uso de

digoxina, bem como identificar os fatores de risco associados à mortalidade.

Material e Método

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado com prontuários de pacientes com diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca e renal atendidos em um Ambulatório de Cardiologia de um hospital de ensino público localizado em um município do Paraná, Brasil.

Adotou-se como critérios de elegibilidade: prontuários de pacientes com idade ≥ 60 anos, com diagnóstico de insuficiência cardíaca, que fizeram uso de digoxina e que realizaram pelo menos uma consulta de acompanhamento no ambulatório entre 2011 e 2016. No período de janeiro de 2017 a agosto de 2018 foram analisados os dados de 1.315 prontuários, dos quais foram excluídos 1.250 prontuários por não se enquadrarem nos critérios de inclusão do estudo, totalizando 65 para a amostra deste estudo.

Para coleta de dados foi elaborado um instrumento com as seguintes variáveis: idade (anos), sexo (masculino e feminino), data do diagnóstico de insuficiência cardíaca (transformada em anos), dose de digoxina (0,125mg e 0,250mg), tempo de uso de digoxina (anos), comorbidades, óbito (não e sim, com data de ocorrência). Os valores de peso (quilogramas) e de creatinina sérica na urina (mg/dl) foram coletados para determinar insuficiência renal grave (sim ou não), por meio da equação de Cockcroft-Gault, em que: $\text{clearance creatinina (ml/min)} = [140 - \text{idade(anos)}] \times \text{Peso(kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica(Crs)} \times (0,85, \text{ se mulher ou } 1,00, \text{ se homem})^{18}$. Foi considerado insuficiência renal estágio IV ou grave valores iguais ou inferiores à 15 ml/min¹⁹.

Os dados foram analisados no *Statistical Package of Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas e as numéricas por medianas e intervalos interquartílicos (IIQ), visto que o teste de Kolmogorov-Smirnov indicou que não aderiam a distribuição normal.

A probabilidade de sobrevida foi verificada pelas curvas de Kaplan-Meier, que foram comparadas pelo teste *log-rank*, considerando como variável dependente o tempo de início do tratamento com digoxina até a ocorrência do desfecho do estudo. Para avaliar os potenciais fatores de risco associados à mortalidade utilizou-se a regressão logística univariada e, após, a logística múltipla bruta e ajustada, todas com a técnica *bootstrap*, considerando a amostra menor que 100 casos. A ordem de entrada das variáveis independentes nos modelos múltiplos foi determinada pelo valor de maior significância da análise univariada ($p < 0,20$), no qual permaneciam as variáveis com $p < 0,05$. O modelo final foi ajustado por tempo de uso de digoxina. O *odds ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95%, foi selecionado como medida de efeito. A qualidade do ajuste dos modelos

elaborados foi verificada por meio do teste de Hosmer-Lemeshow, em que quanto maior o valor de alfa, melhor é o ajuste. Para todas as análises considerou-se significância estatística $\alpha < 0,05$.

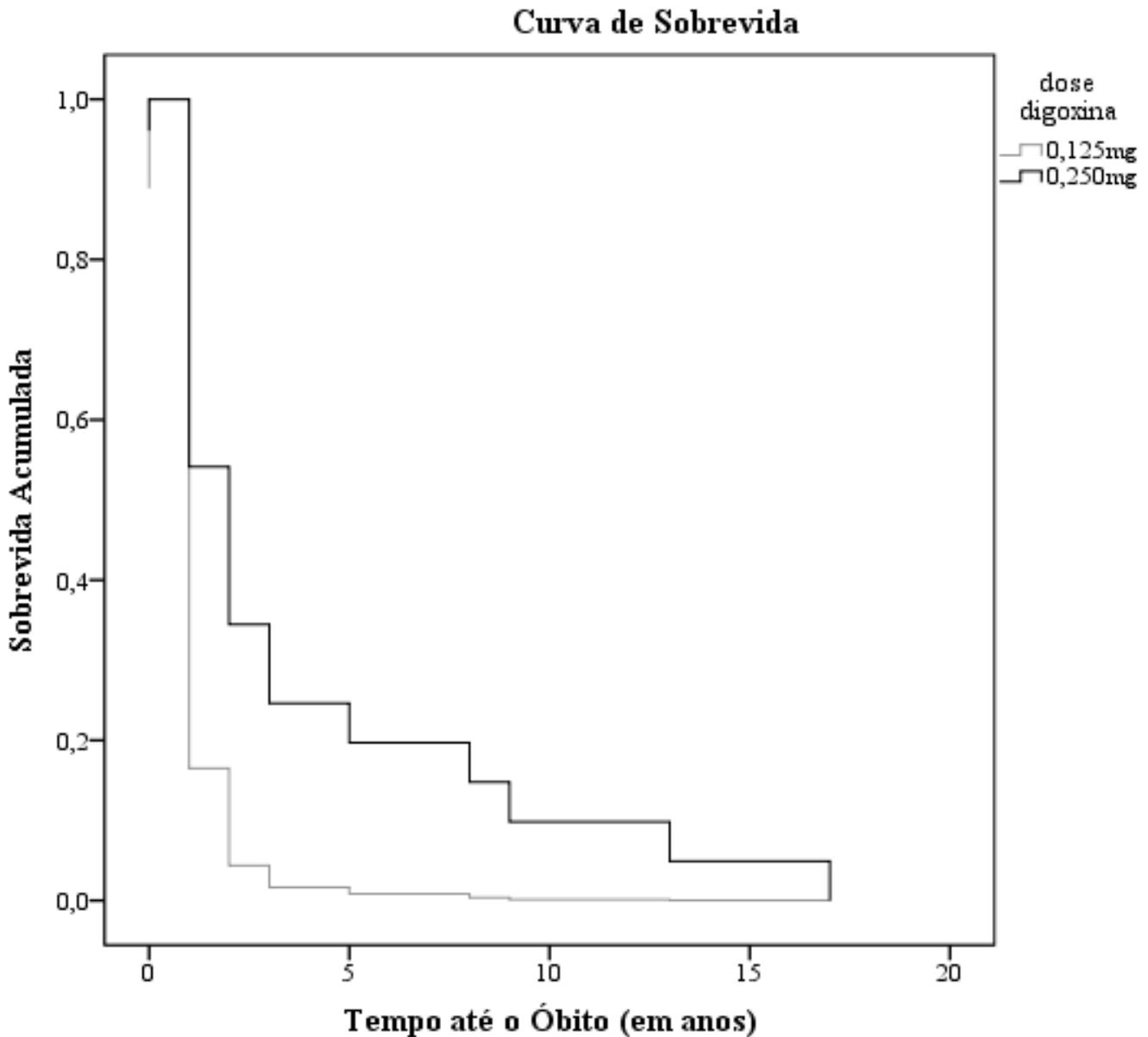
O estudo foi aprovado pelo Comitê Permanente de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá, conforme CAAE 57860116.0.0000.0104 e Parecer nº. 1.760.441. Foi fornecido o termo de sigilo e confidencialidade dos dados à instituição.

Resultados

Dos 65 prontuários analisados, a maioria dos pacientes pertencia ao sexo feminino ($n=34$; 53,1%) e idade mediana de 75 anos (IIQ: 13), variando entre 60 e 98 anos. Esses pacientes apresentam insuficiência cardíaca diagnosticada, em mediana, há 6 anos (IIQ: 8) e variação entre 1 e 42 anos. Quanto ao uso de digoxina, o tempo mínimo foi de 1 ano e máximo de 15 anos, com mediana de 1 ano (IIQ: 2).

Na figura 1 apresentou-se as curvas de sobrevida segundo as doses de digoxina utilizadas pelos idosos com insuficiência cardíaca, nas quais notou-se uma sobrevida menor entre aqueles que utilizavam a dosagem de 0,125mg, contudo essa não é uma diferença significativa ($p=0,093$).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para as doses de digoxina utilizadas pelos pacientes com insuficiência cardíaca.



Teste *log-rank* $p=0,093$.

A taxa de mortalidade foi de 35,9% ($n=23$), cujo tempo de insuficiência cardíaca mediano foi de 3 anos (IIQ: 11) e de uso de digoxina foi de 1 ano (IIQ: 2). Na tabela 1 verificou-se que isoladamente, as chances de óbitos aumentaram significativamente nos indivíduos com insuficiência renal grave ($p=0,020$) e entre aqueles que possuíam outras doenças cardíacas ($p=0,020$), tais como: fibrilação atrial (34,4%; $n=22$), hipertensão arterial sistêmica (76,6%; $n=49$), cardiopatia hipertensiva (9,4%; $n=6$), miocardiopatia chagásica (6,3%; $n=4$), miocardiopatia dilatada (26,6%; $n=17$), miocardiopatia isquêmica (6,3%; $n=4$) e taquiarritmia (1,6%; $n=1$).

Tabela 1. Associação entre os óbitos e características clínicas.

Variáveis	Óbito		p-valor	Análise univariada
	Sim n(%)	Não n(%)		Odds ratio (intervalo de confiança 95%)
Faixa etária				
60-75 anos	9(25,7)	26(74,3)	0,059	1
76-98 anos	14(48,3)	15(51,7)		2,696(0,942-7,714)
Sexo				
masculino	11(36,7)	19(63,3)	0,900	1
feminino	12(35,3)	22(64,7)		0,942(0,339-2,620)
Dose de digoxina				
0,125mg	2(28,6)	5(71,4)	0,550	1
0,250mg	21(36,8)	36(63,2)		1,458(0,260-8,192)
Número de comorbidades				
até 2 duas	19(37,3)	32(62,7)	0,671	1
3 ou mais	4(30,8)	9(69,2)		0,749(0,202-2,767)
Insuficiência renal grave				
não	17(30,9)	38(69,1)	0,020	1
sim	6(66,7)	3(33,3)		4,471(0,998-20,021)
Tempo de insuficiência cardíaca				
até 7 anos	15(39,5)	23(60,5)	0,476	1
8 anos ou mais	8(30,8)	18(69,2)		0,681(0,237-1,961)
Outras doenças cardíacas				
não	10(58,8)	7(41,2)	0,020	1
sim	13(27,7)	34(72,3)		3,736(1,173-11,897)
Doenças pulmonares				
não	16(32,7)	33(67,3)	0,326	1
sim	7(46,7)	8(53,3)		1,805(0,556-5,856)
Uso de digoxina (em anos)	2(2)*	1(2)*	0,403	1,067(0,914-1,246)

*mediana (intervalo interquartílico)

As chances de óbitos aumentaram significativamente nos indivíduos com idade acima de 76 anos ($p=0,010$), que possuíam outras doenças cardíacas ($p=0,004$) e quanto maior o tempo de uso da digoxina, maior foi a mortalidade ($p=0,047$). Quando avaliada em conjunto com as demais variáveis, a insuficiência renal grave perdeu significância estatística e, portanto, foi excluída do modelo múltiplo (tabela 2).

Tabela 2. Fatores de risco associados à mortalidade entre idosos com insuficiência cardíaca.

Modelo*	Múltiplo		Múltiplo ajustado	
	p-valor	Odds ratio (intervalo de confiança 95%)	p-valor	Odds ratio (intervalo de confiança 95%)
Faixa etária				
60-75 anos				1
76-98 anos	0,031	3,250(1,043-10,130)	0,010	4,021(1,195-13,530)
Outras doenças cardíacas				
não				1
sim	0,010	4,470(1,299-15,379)	0,004	5,943(1,577-22,400)
Uso de digoxina (em anos)	-	-	0,047	1,164(1,006-1,387)

*Teste de Hosmer-Lemeshow do modelo múltiplo bruto e ajustado: p=0,957 e p=0,510, respectivamente

Discussão

A digoxina é o mais antigo medicamento de insuficiência cardíaca, utilizado há cerca de 200 anos, e também de baixo custo⁵. É recomendada por diretrizes do Brasil e exterior^{1,2,3}, no entanto, evidências recentes sugerem que o uso de digoxina na insuficiência cardíaca diminuiu²⁰, pois apesar de reduzir a taxa de hospitalização, não reduz a mortalidade geral por insuficiência cardíaca⁷.

Em relação às características farmacológicas desta droga, é excretada pelos rins na velocidade de filtração glomerular e, assim, do *clearance* creatinina. Em pacientes com função renal normal, é eliminada entre 36-48 horas, logo necessita de ingestões diárias. A digoxina possui um índice terapêutico baixo, cujo nível sérico ótimo é de 0,5 a 1,0 ng/mL, alcançado com uma dose de 0,125mg a 0,250mg/dia por via oral²¹. A dose de 0,125mg/dia é a recomendada para pacientes idosos ou com função renal comprometida, exceto quando usadas para controlar arritmias atriais e frequência ventricular, pois produz concentrações séricas entre 0,5 e 0,9 ng/mL que produzem os efeitos benéficos esperados²². A toxicidade clínica tende a surgir em concentrações séricas maiores do que 1,2

ng/mL¹⁷, e o paciente com intoxicação digitálica apresenta distúrbios gastrointestinais, neurológicos ou cardiovasculares, devendo-se suspender o uso da droga²³.

As curvas de sobrevida indicaram que a mortalidade ocorreu nos primeiros anos de uso de digoxina. Autores afirmam que isso é esperado de uma droga que potencialmente aumenta a mortalidade. Também é biologicamente plausível o aumento da morte súbita (presumivelmente arritmica) entre novos usuários de digoxina devido ao mecanismo de ação da digoxina. E, por fim, houve uma associação independente e direta entre a concentração sérica de digoxina e a mortalidade, o que é consistente com uma relação dose-resposta¹⁷.

A taxa de mortalidade entre os idosos deste estudo foi 35,9%, maior quando comparada aos 21% estimados por uma meta-análise de estudos longitudinais dos últimos 20 anos. O referido estudo forneceu uma evidência forte para um efeito prejudicial da digoxina na mortalidade⁷. Entretanto, essa mortalidade é reduzida com o uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e agentes beta-bloqueadores²⁴.

Sobre os potenciais mecanismos de aumento da mortalidade associada à digoxina, esse medicamento tem uma janela terapêutica estreita, portanto é essencial manter os níveis séricos, visto que as concentrações plasmáticas superiores à 1,2 ng/mL estão associadas significativamente ao aumento da mortalidade. Outros efeitos potencialmente deletérios da digoxina, sobretudo na fibrilação atrial, incluem aumento do tônus vagal mediado pela digoxina, redução da condução do nodo átrio-ventricular e encurtamento dos períodos refratários atriais. Tais efeitos podem tornar o átrio mais suscetível à fibrilação atrial²⁵.

A morte atribuível a outras causas cardíacas apresentou associação significativa em relação ao desfecho, o que também foi observado no ensaio DIG desenvolvido em 302 centros clínicos nos Estados Unidos e no Canadá⁶, o que é esperado pela deterioração da função cardíaca que mais de uma patologia pode ocasionar²⁴.

Outros estudos indicaram não haver relação entre o uso de digoxina e mortalidade após o ajuste pela idade, justificando que a digoxina é prescrita a idosos^{7,22}, contudo os resultados deste estudo foram divergentes sugerindo a associação entre digoxina, idade avançada e morte.

As limitações deste estudo se referem ao tamanho amostral, em que algumas variáveis não puderam ser incluídas no modelo múltiplo de regressão, devido à insuficiência do desfecho. Sugere-se que futuros estudos associem a mortalidade e os fatores clínicos à aos valores séricos da digoxina dos idosos, bem como avaliar a toxicidade por digitalico.

Apesar desses limites, este estudo avança no conhecimento ao verificar a taxa de mortalidade entre

os idosos com insuficiência cardíaca que utilizaram digoxina e identificar que o risco de mortalidade foi maior entre aqueles com mais de 76 anos, que apresentavam outras comorbidades cardíacas e com maior tempo de uso da digoxina.

Conclusão

Apesar da toxicidade da digoxina por ser uma droga muito antiga ainda utilizada para o tratamento de algumas patologias importantes como insuficiência cardíaca e fibrilação atrial e mesmo apresentando alta taxa de toxicidade, apresenta uma melhoria na morbidade, diminuição nos internamentos hospitalares e proporciona uma melhor condição de vida dos idosos.

Nossos resultados indicaram que a taxa de mortalidade entre os idosos com insuficiência cardíaca que utilizaram digoxina foi de 35,9%. O alto risco de mortalidade ocorreu entre os idosos com mais de 76 anos e que apresentavam outras comorbidades cardíacas indicam que as prescrições de digoxina nesses indivíduos devem ser realizadas com cautela e com acompanhamento regular para garantir sua saúde.

Referências

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016; 37:2893-962.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14:803-69.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. ACCF/ AHA guideline for

the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:e147-e239.

4. Uretsky BF, 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. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22:955-62.

5. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, 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.

6. Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S, The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997; 336:525-33.

7. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015; 36(28):1831-8.

8. Martin-Suarez A, García González D, Macías Núñez JF, Ardanuy Albajar R, Calvo Hernández MV. A new method for individualized digoxin dosing in elderly patients. *Drugs Aging*. 2016; 33(4):277-84.

9. Freeman JV, Yang J, Sung SH, Hlatky MA, Go AS. Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6:525-33.

10. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, et al. Increased mortality among patients taking digoxin--analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013; 34:1481-88.

11. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:660-8.

12. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Behlouli H, Pilote L. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause

mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure. *Am J Cardiol*. 2014; 114:401-6.

13. Gamst J, Christiansen CF, Rasmussen BS, Rasmussen LH, Thomsen RW. Pre-existing atrial fibrillation and risk of arterial thromboembolism and death following pneumonia: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014; 4:e006486.

14. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: The ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8:49-58.

15. Pastori D, Farcomeni A, Bucci T, Cangemi R, Ciacci P, Vicario T, et al. Digoxin treatment is associated with increased total and cardiovascular mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015; 180:1-5.

16. Domanski M, Fleg J, Bristow M, Knox S. The effect of gender on outcome in digitalis-treated heart failure patients. *J Card Fail*. 2005; 11:83-6.

17. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(10):1063-74.

18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1):31-41.

19. Romão Junior JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Braz. J. Nephrol*. 2004; 26(Suppl 1):1-3.

20. Adams Jr KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005; 149:209-216.

21. Hauptman P, Kelly RA. Digitalis. *Circulation*. 1999; 99:1265-70.

22. Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentrations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62:323-9.

23. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 2009; 93(supl 1):28-9.

24. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart

failure in patients in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (4):CD002901.

25. Figueiredo EL, Machado FP. Os papéis da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca uma revisão geral. Insuf Card. 2010; (5):72-8.