



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**RODRIGO GONÇALVES DE ARAÚJO**

**DE VAN GOGH AO DIGITRIALS: (RE) CONTANDO A HISTÓRIA DA DIGOXINA**

**CAMPINA GRANDE - PB  
2024**

RODRIGO GONÇALVES DE ARAÚJO

**DE VAN GOGH AO DIGITRIALS: (RE) CONTANDO A HISTÓRIA DA DIGOXINA**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes

**CAMPINA GRANDE - PB**

**2024**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

A663d Araujo, Rodrigo Goncalves de.  
De Van Gogh ao digital: (re)contando a história da digoxina [manuscrito] / Rodrigo Goncalves de Araujo. - 2024.  
25 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS. "

1. Cardiologia. 2. Insuficiência Cardíaca. 3. Glicosídeos Cardíacos. I. Título

21. ed. CDD 615

RODRIGO GONÇALVES DE ARAÚJO

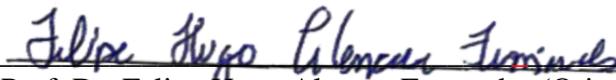
**DE VAN GOGH AO DIGITRIALS: (RE) CONTANDO A HISTÓRIA DA DIGOXINA**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

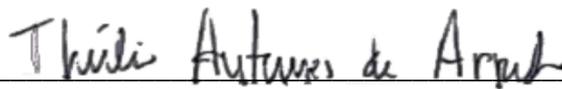
**Área de concentração:** Farmácia.

Aprovada em: 27/06/2024.

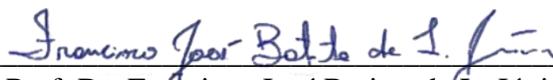
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Francisco José Batista de L. Júnior  
UNIFACISA

Aos meus pais, por todo apoio, sacrifícios  
e amor, dedico.

“O correr da vida embrulha tudo,  
a vida é assim: esquenta e esfria,  
aperta e daí afrouxa,  
sossega e depois desinquieta.  
O que ela quer da gente é coragem.”  
(Guimarães Rosa, 1994)

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma das etapas da revisão .....	12
Figura 2: Estrutura química da Digoxina .....	15

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Preparações de Digoxina disponíveis .....	13
Tabela 2 - Diminuição das concentrações/efeitos de Digoxina .....	16
Tabela 3 - Aumento das concentrações/efeitos de Digoxina .....	17

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

DeCS Descritores em Ciências da Saúde

DIG Digitalis Investigation Group

IC Insuficiência Cardíaca

Kg Quilograma

mcg Micrograma

Mg Miligrama

mL Mililitro

min Minutos

ng Nanograma

PROVED Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin

RADIANCE Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme

SciELO Scientific Electronic Library Online

TDM Monitoramento Terapêutico de Medicamentos

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>A problemática da insuficiência cardíaca</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Aplicabilidade da digoxina</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Preparações de digoxina disponíveis</b> .....	<b>13</b>
<b>3.3</b>	<b>Estrutura química da digoxina</b> .....	<b>14</b>
<b>3.4</b>	<b>Farmacologia</b> .....	<b>15</b>
<b>3.4.1</b>	<b>Farmacocinética</b> .....	<b>15</b>
<b>3.5</b>	<b>Toxicidade</b> .....	<b>16</b>
<b>3.5.1</b>	<b>Concentração plasmática da digoxina</b> .....	<b>18</b>
<b>3.6</b>	<b>Uso da digoxina frente a doenças cardíacas</b> .....	<b>19</b>
<b>3.7</b>	<b>Estado da arte dos efeitos sobre pacientes cardiopatas com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca</b> .....	<b>19</b>
<b>3.8</b>	<b>Impacto da digoxina frente à pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial</b> .....	<b>20</b>
<b>3.9</b>	<b>Declínio do uso da digoxina no tratamento de insuficiência cardíaca e fibrilação atrial</b> .....	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>21</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>22</b>
	<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>25</b>

## DE VAN GOGH AO DIGITRIALS: (RE) CONTANDO A HISTÓRIA DA DIGOXINA FROM VAN GOGH TO DIGITRIALS: (RE)TELLING THE STORY OF DIGOXIN

### RESUMO

Rodrigo Gonçalves de Araújo<sup>1</sup>

*Digitalis purpurea L.*, é popularmente conhecida como dedaleira, sendo uma planta histórica e tradicionalmente utilizada para tratar diversas doenças desde 500 d.C. Suas folhas são a parte que mais gera interesse medicinal, sendo constituídas de glicosídeos cardíacos, possuindo ação sobre o músculo cardíaco. No final do século XIX a *Digitalis purpurea L.*, foi usada pelo pintor holandês Vincent van Gogh (1853-1890) cuja finalidade - na época -, era de tratar o quadro de epilepsia do pintor (atribuído ao seu vício em absinto). Isto posto, este estudo tem por objetivo fazer um levantamento e análise do estado da arte dos últimos anos, tendo intuito de se fornecer como base informativa para cardiologia. Para tal, o estudo consistiu em uma revisão de caráter narrativo, com a utilização de bases de dados (PubMed, SciELO e Google Acadêmico) através dos termos descritores: Cardiologia; Insuficiência Cardíaca; Glicosídeos Cardíacos. Com isso, 24 artigos científicos foram selecionados. Assim, foi constatado que a insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, sendo um agravante que impacta negativamente milhares de brasileiros. Para tal, a Digoxina é conhecida como um medicamento indicado para pacientes com insuficiência cardíaca, ao qual age inibindo a bomba de sódio-potássio-ATPase nas células do miocárdio que objetiva por aumentar o período refratário e diminuir a frequência cardíaca. Em relação à sua farmacocinética, têm-se que a biodisponibilidade desse medicamento varia conforme sua forma farmacêutica. Tendo em vista a sua toxicidade, houve a verificação de manifestações clínicas distintas e variadas, conforme idade, condições físicas, comorbidades ou interações com outros medicamentos. No que concerne à concentração plasmática da Digoxina, têm-se a necessidade de monitorar continuamente durante toda sua farmacoterapia, pois destaca-se como imprescindível diante de seu curto índice terapêutico. Por fim, mediante a três estudos realizados na década de 1990 (DIG Trial, PROVED e RADIANCE), a Digoxina passou a se tornar alvo de debates em relação à sua importância e utilização, tais contestações tiveram como base o estudo DIG Trial que mostrou a insignificância estatística na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca, diante disso, houve uma drástica queda do uso da Digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca, ainda que os estudos denominados como PROVED e RADIANCE evidenciem que a suspensão da Digoxina pode gerar complicações aos pacientes internados com insuficiência cardíaca. Portanto, é possível concluir que este trabalho permite conhecer a evolução do uso medicinal da planta *Digitalis purpurea L.*, até a sua contribuição para a formação da Digoxina. Diante disso, após toda a discussão, o atual trabalho sugere uma ressignificação em relação à função da Digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) que, mostra-se como uma tarefa para a cardiologia definir ao longo do século XXI.

**Palavras-Chave:** cardiologia; insuficiência cardíaca; glicosídeos cardíacos.

<sup>1</sup> Graduando em Farmácia pela Universidade Estadual da Paraíba  
rodrigo.araujo@aluno.uepb.edu.br

## ABSTRACT

*Digitalis purpurea L.*, is popularly known as foxglove, and is a historical plant traditionally used to treat various diseases since 500 AD. Its leaves are the part that generates the most medicinal interest, being made up of cardiac glycosides, acting on the heart muscle. At the end of the 19th century, *Digitalis purpurea L.* was used by the Dutch painter Vincent van Gogh (1853-1890) whose purpose - at the time - was to treat the painter's epilepsy (attributed to his addiction to absinthe). That said, this study aims to survey and analyze the state of the art in recent years, with the aim of providing an informative basis for cardiology. To this end, the study consisted of a narrative review, using databases (PubMed, SciELO and Google Scholar) using the descriptor terms: Cardiology; Cardiac insufficiency; Cardiac Glycosides. As a result, 24 scientific articles were selected. Thus, it was found that heart failure is a complex clinical syndrome of a systemic nature, being an aggravating factor that negatively impacts thousands of Brazilians. To this end, Digoxin is known as a medication indicated for patients with heart failure, which acts by inhibiting the sodium-potassium-ATPase pump in myocardial cells, which aims to increase the refractory period and decrease the heart rate. Regarding its pharmacokinetics, the bioavailability of this medication varies depending on its pharmaceutical form. In view of its toxicity, distinct and varied clinical manifestations were verified, depending on age, physical conditions, comorbidities or interactions with other medications. Regarding the plasma concentration of Digoxin, there is a need to continuously monitor it throughout its pharmacotherapy, as it stands out as essential given its short therapeutic index. Finally, through three studies carried out in the 1990s (DIG Trial, PROVED and RADIANCE), Digoxin became the target of debates regarding its importance and use, such contestations were based on the DIG Trial study which showed the statistical insignificance in the mortality of patients with heart failure, since then there has been a drastic drop in the use of Digoxin in the treatment of heart failure, even though studies called PROVED and RADIANCE show that the suspension of Digoxin can generate complications for hospitalized patients with heart failure. Therefore, it is possible to conclude that this work allows us to understand the evolution of the medicinal use of the plant *Digitalis purpurea L.*, up to its contribution to the formation of Digoxin. Given this, after all the discussion, the current work suggests a new meaning in relation to the role of Digoxin in the treatment of heart failure (HF), which appears to be a task for cardiology to define throughout the 21st century.

**Keywords:** cardiology; cardiac insufficiency; cardiac glycosides.

## 1 INTRODUÇÃO

*Digitalis purpurea L.*, comumente chamada de dedaleira, é uma planta histórica e tradicionalmente emblemática, havendo registros de que as suas folhas eram utilizadas para fins terapêuticos desde 500 d.C, sendo empregada pelo homem para tratar diversas doenças. Além disso, a espécie permaneceu sendo usada e estudada desde as farmacopeias mais antigas, integrando certos medicamentos empregados nos dias atuais, sobretudo diante de suas folhas, pois são as que mais contêm compostos chamados glicosídeos cardíacos, como a Digoxina, que têm ação sobre o músculo cardíaco (SCARLATO & WERNER, 2021).

Sendo assim, essa planta teve grande impacto no avanço de seus estudos tanto pelas propriedades medicinais, tais como: cardiotônico, estomática, laxante, diurético leve, remineralizante e, principalmente, em tratamento para doenças cardíacas (síndrome cardíaca congestiva), quanto pelos efeitos tóxicos, que impactaram negativamente, como é preciso

destacar as possibilidades de superdosagem, que levam à intoxicação, ocasionando efeitos notáveis, sobretudo em relação à percepção de cores e acuidade visual. Diversos efeitos colaterais foram relatados no artigo **Vision of the famous - the artist eye**, publicado em 1993 na revista **Ophthalmic and Physiological Optics**, contendo “visão confusa”, “halos que aparecem em objetos escuros” e “xantopsia” que é percepção alterada de cores, em especial o amarelo (MORS, 2014).

Ainda no final do século XIX a *D. purpurea L.* era utilizada para o tratamento de doenças mentais, tendo o pintor holandês Vincent van Gogh (1853-1890) como um dos pacientes mais famosos a serem medicados por essa circunstância, sendo paciente do médico francês Paul Ferdinand Gachet (1828-1909) ao qual, interessou-se pelo uso terapêutico da planta para tratar o quadro de epilepsia do pintor, atribuída ao seu vício em absinto (bebida alcoólica destilada) devido a presença da tujona, que é o terpeno presente nesta bebida (SCARLATO & WERNER, 2021).

À vista disso, Vincent van Gogh desenvolveu uma relação de amizade com o médico Paul Gachet, tornando-os amigos e, como sinal de gratidão, o artista pintou dois retratos de Gachet, onde ambos são semelhantes entre si, ao qual retrata o médico sentado em frente a uma mesa, com rosto melancólico, apoiando a cabeça sob a mão direita, já a mão esquerda está segurando uma planta que, devido ao seu tamanho e formato das folhas e flores, mostra-se evidente de que é um tipo de *Digitalis* (MORS, 2014).

Diante de tal exposto, torna-se notório que esses efeitos colaterais do uso de *Digitalis* influenciaram diretamente em suas pinturas. A utilização da cor amarela e presença de halos amarelos ao redor das luzes mostraram-se mais nítidos, sendo denominados como “fase amarela”, acontecendo durante seus últimos meses de vida, período ao qual estava sendo tratado pelo seu médico, suas obras pintadas em 1888 e início de 1889 surgiram como características dessa fase, isso torna-se nítido em suas pinturas, tais como o seu próprio retrato, a “Noite estrelada” e “O café noturno”, representando um desligamento de suas pinturas anteriores, tanto pelo uso do amarelo, quanto pelas representações de suas formas (MAINWARING & MAINWARING, 2020).

Sendo assim, suas últimas pinturas eram consequências da expressão de um efeito tóxico induzido por um medicamento (*Digitalis purpurea L.*), que se designava ao tratamento de outra intoxicação. Sendo um dos casos mais famosos onde os medicamentos, através de seus efeitos indesejáveis, foram capazes de influenciar diretamente a história e a arte (SCARLATO & WERNER, 2021). Com isso, posteriormente, a planta foi responsável por se tornar um artifício para problemas de saúde relacionados a complicações cardíacas, dando origem ao fármaco conhecido como Digoxina, porém assim como foi expressado no caso de Vincent van Gogh, a utilização erroneamente deste medicamento pode causar intoxicações, principalmente devido à sua curta janela terapêutica/tóxica (SOMBERG, 2020).

Diante disso, nos últimos anos houveram diversos estudos realizados com a finalidade de analisar a Digoxina, tendo em vista seu efeito tóxico, impacto e lugar clínico frente à pacientes com insuficiência cardíaca, ou seja, seus efeitos benéficos e prejudiciais no tratamento de cardiopatias (SETHI *et al.*, 2018). Pois, apesar do seu atual declínio em relação a sua utilização terapêutica, a Digoxina ainda pode ser uma alternativa eficaz no tratamento clínico, principalmente quando usadas em baixas dosagens (HELBER & TUCCI, 2009).

Portanto, o presente estudo teve por objetivo fazer um levantamento e análise do estado da arte dos últimos anos, tendo intuito de se fornecer como base informativa para cardiologia, levando em consideração estudos disponíveis na literatura.

## 2 METODOLOGIA

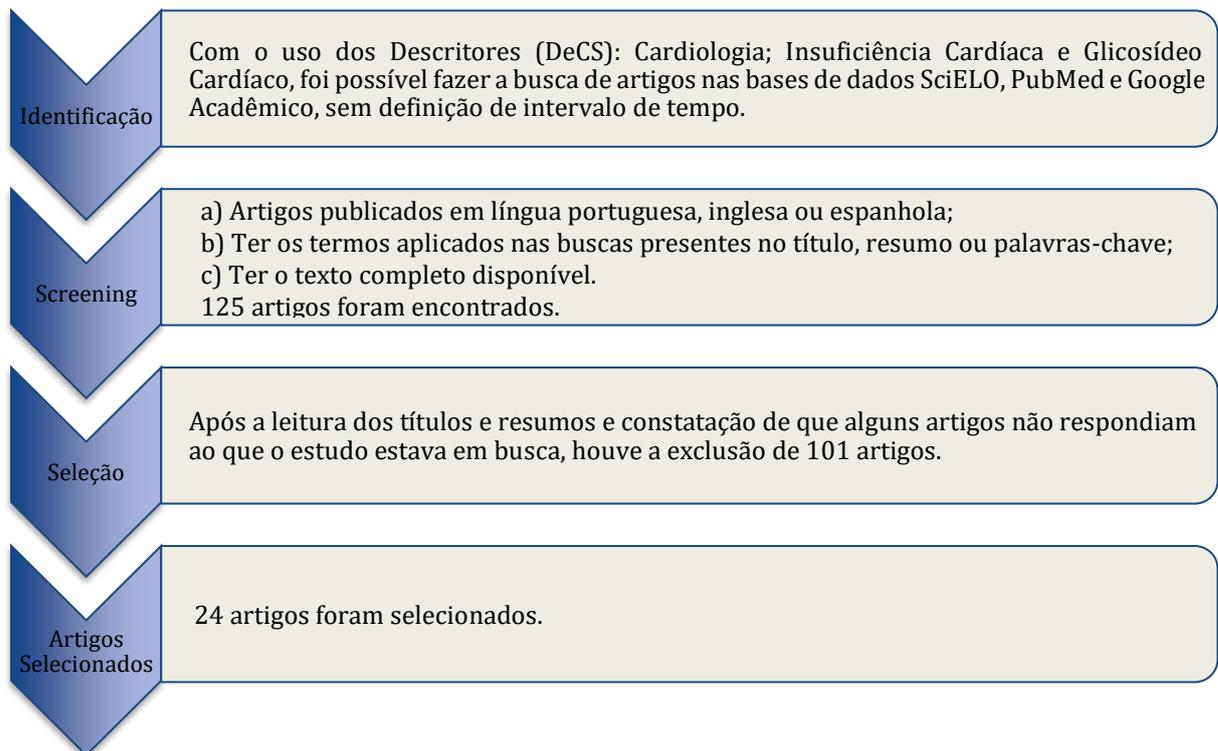
O trabalho trata-se de uma revisão narrativa de literatura, com o propósito de descrever a história da Digoxina, desde o seu surgimento até os dias atuais, diante do ponto de vista teórico ou contextual, mediante análise e interpretação de produções científicas existentes.

Nesse sentido, a pesquisa se deu através da busca bibliográfica utilizando bases de dados como: PubMed, Google Acadêmico e SciELO. Para tal, houveram a utilização dos termos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Cardiologia”, “Insuficiência cardíaca” e “Digoxina”, de modo isolado ou em conjunto, sem definição de intervalo de tempo.

Sendo assim, para a seleção inicial houve a leitura prévia dos títulos e dos resumos, logo depois foi realizado a leitura completa dos estudos, a fim de estabelecer os critérios de inclusão, nesse sentido, foram incluídos artigos publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; ter os termos aplicados nas buscas presentes no título, resumo ou palavras-chave.

Após realização da aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 24 artigos para elaboração deste trabalho. A partir da definição dos artigos, foi possível a realização dos resultados e discussão deste trabalho, especialmente no que concerne informações referente ao declínio do uso da Digoxina.

Figura 1: Fluxograma das etapas da revisão.



**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 A problemática da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, ela é marcada como disfunção cardíaca, ao qual provoca um inadequado suprimento sanguíneo para responder às necessidades metabólicas tecidual, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento (BOCCHI *et al.*, 2012).

A insuficiência cardíaca (IC), no Brasil, mostra-se como uma problemática incômoda, ocasionando danos prejudiciais a milhares de indivíduos brasileiros, sendo ela a causa mais comum de internação por doença cardiovascular no ano de 2007, ao qual foi responsável por 2,6% das hospitalizações e 6% dos óbitos registrados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (SOUZA, 2013). Além do que, no Brasil, entre os anos de 1998 a 2019, houve o registro de 567.789 óbitos por IC em adultos com idade acima de 50 anos, o que corresponde à taxa média de 75,5 a cada 100 mil habitantes (ARRUDA *et al.*, 2022).

#### 3.2 Aplicabilidade da digoxina

A Digoxina é um glicosídeo cardíaco derivado da planta dedaleira (*Digitalis purpurea L.*) (SHAMUGAM *et al.*, 2023). Além disso, a Digoxina é um medicamento indicado para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) que expressam disfunção sistólica, relacionada à elevação da frequência ventricular na fibrilação atrial (SOUZA *et al.*, 2014).

Esse medicamento funciona para elevar a contratilidade miocárdica, aumentando a pressão arterial, reduzindo a frequência cardíaca e ampliando o período de contração. Sua dosagem aplicada é variável, dependendo do paciente que está sendo administrado, principalmente em relação a função renal, idade e peso corporal (PATOCKA *et al.*, 2020).

##### 3.2.1 Preparações de digoxina disponíveis

Atualmente são encontradas várias preparações de Digoxina disponíveis, sejam elas na forma de injeção de 250 mcg/mL (ampolas de 2 mL), comprimidos de 250 mcg e 62,5 mcg e elixir de 50 mcg/mL, como descrito na tabela abaixo (Comitê de Trabalho de Farmácia Clínica *et al.*, 2019).

**Tabela 1:** Tipos de preparações de Digoxina disponíveis.

Marca	Características	Imagem
-------	-----------------	--------

<p>Injeção de Lanoxina 500mcg/2ml</p>	<p>Fabricante: Aspen. Forma: Ampola. Cor: Transparente. Conteúdo: Um líquido límpido e incolor contendo 0,5mg de Digoxina em 2ml de solução estéril.</p>	
<p>Lanoxin PG Elixir 50mcg/ml</p>	<p>Fabricante: Aspen. Forma: Líquido Oral. Conteúdo: Solução límpida, amarela e com sabor de limão, contém 50 mcg de Digoxina em cada 1ml de veículo aquoso-alcoólico adoçado.</p>	
<p>Lanoxin 62,5 mcg</p>	<p>Fabricante: Aspen. Forma: Comprimido redondo. Cor: Azul. Conteúdo: Cada comprimido contém 62,5 mcg de Digoxina</p>	
<p>Lanoxina 250 mcg</p>	<p>Fabricante: Aspen. Forma: Comprimido redondo. Cor: Branco. Conteúdo: Cada comprimido contém 250 mcg de Digoxina.</p>	

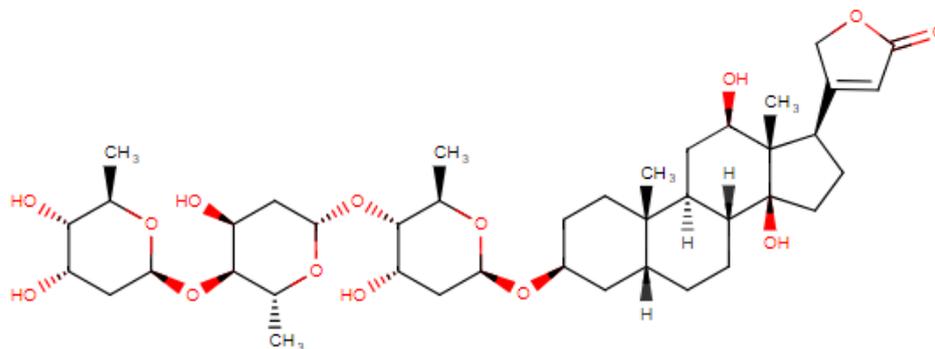
**Fonte:** Comitê de Trabalho de Farmácia Clínica *et al.*, 2019.

### 3.3 Estrutura química da digoxina

A Digoxina dispõe de uma estrutura química comum aos glicosídeos, sendo formada de um núcleo esteroidal, além de conter uma lactona insaturada no carbono 17 (C17) e um ou mais resíduos de glicosídeos no carbono 3 (C3). Ademais, a Digoxina apresenta-se em forma de cristal ou pó cristalino, em cor branca, sem odor e com sabor amargo; é insolúvel em água e

solúvel em metanol (SOUZA, 2013). Possui log P(octanol-água) de 1,26 (PATOCKA *et al.*, 2020).

Figura 2: Estrutura química da Digoxina.



Fonte: DrugBank On-line, 2024.

### 3.4 Farmacologia

A Digoxina age inibindo a bomba de sódio-potássio-ATPase nas células do miocárdio, gerando efeitos inotrópicos positivos, aumentando o tônus vagal e reduzindo a ativação simpática, isso leva a uma supressão direta da condução nó sinoatrial e atrioventricular e, conseqüentemente, aumenta o período refratário e diminui a frequência cardíaca (SHAMUGAM *et al.*, 2023).

A Digoxina é conhecida por possuir múltiplos efeitos hemodinâmicos, neuro-hormonais e eletrofisiológicos, tais como o aumento da contratilidade, onde a Digoxina é responsável pela inibição reversível da subunidade alfa da ATPase, sendo a molécula que bombeia o sódio e o potássio para fora e dentro da célula, respectivamente, assim sendo, ao inibir a ATPase sódio-potássio, a Digoxina consegue diminuir o gradiente transmembrana de sódio, inibindo indiretamente o trocador sódio-cálcio, fazendo com que o cálcio se acumule nos miócitos cardíacos e seja absorvido pelo retículo sarcoplasmático. O cálcio é um íon essencial para o fornecimento da contração muscular, com isso, quanto mais cálcio nos miócitos, o coração bate com mais força, gerando o efeito inotrópico positivo da Digoxina. Este efeito é mais notável na insuficiência cardíaca descompensada com disfunção sistólica, logo, a Digoxina é única porque aumenta a contratilidade sem aumentar a frequência cardíaca (PERVAIZ *et al.*, 2006).

#### 3.4.1 Farmacocinética

A biodisponibilidade da Digoxina varia conforme sua forma farmacêutica, tendo a maior biodisponibilidade (100%) em sua forma de injeção intravascular, seguida de cápsulas orais (90-100%), comprimidos orais (63-75%) e elixir oral (75-80%) (SHAMUGAM *et al.*, 2023). Nesse sentido, tendo as cápsulas orais como exemplo, têm-se que a fase de distribuição acontece dentro de 6 a 8 horas após sua administração, ademais, seu efeito se dá após 2 horas

que o medicamento é ingerido, tendo o seu pico em torno de 6 horas depois (PATOCKA *et al.*, 2020).

Em relação à sua depuração metabólica está entre 0,57 a 0,86 ml/kg/min, contudo, algumas doenças subjacentes como insuficiência cardíaca crônica e/ou uso concomitantemente de alguns medicamentos (Amiodarona, Quinidina e Verapamil) podem prejudicar a depuração da Digoxina. No que concerne a excreção, 50-70% da Digoxina é excretada inalterada por via renal, sobretudo através da filtração glomerular, ao passo que 30-50% da droga é excretada por via não renal, especialmente pelos tratos biliar e intestinal. Além do que, uma pequena quantidade deste medicamento é excretada através do metabolismo, pelo fato de que a Digoxina é um substrato de transporte da glicoproteína-p e suas concentrações são afetadas por polimorfismos. Com isso, a meia-vida da Digoxina depende da idade e função renal do paciente, porém, em adultos varia de 38-48 horas (SHAMUGAM *et al.*, 2023).

### 3.5 Toxicidade

A toxicidade da Digoxina é frequentemente manifestada por sinais clínicos, especialmente arritmias cardíacas que podem ser desenvolvidas em pacientes de alto risco, tais como aqueles que possuem insuficiência renal, insuficiência cardíaca e desidratação. Pessoas que possuem hipocalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia e hipóxia secundária à doença pulmonar crônica são mais propensas a desenvolver arritmias induzidas pela Digoxina. Já os sintomas não cardíacos comuns incluem fraqueza, letargia, anorexia, náuseas e vômitos. Podendo ocorrer - como já dito anteriormente -, alteração na percepção das cores sob efeitos visuais, tal qual a visão amarelada (xantopsia) e alteração do estado mental (SHAMUGAM *et al.*, 2023).

Outrossim, mostra-se evidente que a toxicidade da Digoxina também pode ser predisposta a interações com outros medicamentos concomitantes ou com comorbidades que podem diminuir ou aumentar a concentração ou os efeitos da Digoxina (Tabela 2 e 3) (SHAMUGAM *et al.*, 2023).

**Tabela 2:** Medicamentos e doenças que diminuem o efeito/concentração da Digoxina

<b>Diminuição das concentrações/efeitos de Digoxina</b>	
<b>Drogas/Doenças</b>	<b>Mecanismo de ações</b>
Amilorida e Espironolactona	Reduz a resposta inotrópica à Digoxina
Antiácidos (líquido de magnésio / alumínio), Colestiramina e Metoclopramida	Reduz a absorção intestinal da Digoxina
Levotiroxina e outros hormônios da tireoide	Aumentam a depuração da Digoxina

Rifampicina e Fenitoína	Indutores de transportadores de efluxo de glicoproteína P, aumentando assim a depuração não renal
Hipertireoidismo	Reduzir a responsividade miocárdica à Digoxina, hipermetabólica e aumentar a depuração da Digoxina
Bupropiona	Diminuir a concentração de Digoxina em 60%

**Fonte:** SHAMUGAM *et al.*, 2023.

**Tabela 3:** Medicamentos e doenças que aumentam o efeito/concentração da Digoxina

<b>Aumento das concentrações/efeitos de Digoxina</b>
--

<b>Drogas/Doenças</b>	<b>Mecanismo de ações</b>
Beta-bloqueador	Pode ter efeitos aditivos na frequência cardíaca
Amiodarona, Quinidina e Verapamil	Inibidores do efluxo da glicoproteína P, reduzindo assim a depuração da Digoxina
Inibidores da ECA	Diminuem a depuração renal
Tetraciclina, Eritromicina e Claritromicina	Interferem no metabolismo da Digoxina
Outros inibidores do CYP3A4	Inibem o CYP3A4 que metaboliza minimamente a Digoxina
Hipotireoidismo	Aumentam a responsividade miocárdica à Digoxina

**Fonte:** (SHAMUGAM *et al.*, 2023).

Dito isso, a toxicidade da Digoxina está intrínseca com os pacientes idosos, cujo público é mais suscetível a apresentar mais comorbidades. Desse modo, os efeitos tóxicos deste medicamento podem ser facilmente confundidos com sintomas comuns do processo natural de envelhecimento - especialmente pela ausência do monitoramento do seu nível sérico -, gerando um grande impasse para os hospitais e unidades de saúde (GONA *et al.*, 2023).

À vista disso, dados revelados pela National Electronic Injury Surveillance System Cooperative Adverse Drug Event Surveillance Project e do National Ambulatory and Hospital Ambulatory Medical Case Surveys entre os anos de 2005 a 2010 evidenciaram uma estimativa de 5156 visitas a hospitais estadunidenses anualmente devido à toxicidade da Digoxina, gerando hospitalização para mais de 75% destes pacientes intoxicados. Além disso, pacientes com idade superior a 85 anos tiveram duas vezes mais probabilidade de serem apresentados aos

hospitais com intoxicação à Digoxina do que aqueles com 40 a 84 anos de idade (GONA *et al.*, 2023).

### 3.5.1 Concentração plasmática da digoxina

O monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM) é um importante fator usado para medir as concentrações plasmáticas ou sanguíneas de medicamentos com características específicas, tais como aqueles medicamentos que possuem índice terapêutico estreito ou com grande variabilidade interindividual na farmacocinética (SHAMUGAM *et al.*, 2023). Assim, o monitoramento terapêutico de medicamentos dá-se como uma ferramenta benéfica e útil para individualizar e otimizar a farmacoterapia, contribuindo para a redução de reações adversas de determinados medicamentos relacionadas à sua concentração plasmática, além de tornar-se uma parte primordial do manejo clínico (SHAMUGAM *et al.*, 2023).

Tendo em vista a medição da concentração sérica da Digoxina, ela é indicada em algumas circunstâncias, como: uma vez atingida a faixa terapêutica; em alguma alteração nos parâmetros fisiológicos que provocam toxicidade (diminuição da função renal); após adição ou descontinuação de um medicamento interativo; avaliar a resposta clínica e/ou adesão; ou na presença de sinais clínicos de toxicidade da Digoxina (SHAMUGAM *et al.*, 2023). Em vista disso, a avaliação da concentração plasmática da Digoxina deve ser realizada entre 12 a 24 horas após a última dose (SOUZA, 2013).

Logo, a maior parte dos pacientes tratados clinicamente com o uso da Digoxina atingem a concentração sérica de 0,5 a 1,0 ng/mL com doses de 0,125 mg a 0,250 mg por dia, assim sendo, um homem, adulto, com insuficiência cardíaca clinicamente estável e com a função renal normal, a dosagem recomendada de Digoxina é de 0,25 mg ao dia, dessa forma, ele atingirá a concentração sérica de 1,0 ng/mL, enquanto que em pacientes idosos, do sexo feminino ou com a função renal diminuída, uma dose diária de 0,125 mg, torna-se mais adequada (SOUZA, 2013). Todavia, para pacientes com múltiplos fatores de risco para altas concentrações séricas, a Digoxina pode ser iniciada com uma dose diária ainda mais reduzida, tal qual a de 0,0625 mg (SOUZA, 2013).

Por conseguinte, as propriedades eletrofisiológicas da Digoxina variam diante de sua concentração sérica. Em doses baixas (aquelas que possuem concentração sérica de até 1ng/mL) a Digoxina é capaz de diminuir a automaticidade, velocidade do nó atrioventricular e prolongar o período refratário efetivo, porém, em doses mais elevadas (tóxicas), a Digoxina é responsável por aumentar a automaticidade, prolongar a constância atrioventricular e ocasionar bradicardia e bloqueio cardíaco. Por fim, é imprescindível constatar que a diferença entre a concentração sérica mais baixa e uma mais alta é extremamente pequena, pois a Digoxina possui um índice terapêutico estreito (PERVAIZ *et al.*, 2006).

Nessa perspectiva, foi realizado um estudo de Souza e colaboradores, em 2014, onde analisaram prontuários de pacientes internados no setor de cardiomiopatia em uma unidade de saúde, que estavam fazendo uso de Digoxina. De 647 pacientes que estavam internados, 185 deles utilizavam a Digoxina e possuíam prontuários disponíveis, com isso, houve a constatação que o registro da concentração plasmática de Digoxina foi encontrado em 80 prontuários, estando fora da faixa terapêutica em 42 pacientes (52,5%), sendo 33% desses pacientes, portadores de insuficiência renal. Por esse ângulo, esse estudo reflete a epidemiologia da

insuficiência cardíaca no Brasil, que exibiu uma farmacoterapia de acordo com as Diretrizes Brasileiras, entretanto, não acontecendo o monitoramento das concentrações plasmáticas conforme recomendado.

Destarte, fica evidente a necessidade de monitoramento contínuo da concentração plasmática da Digoxina durante sua farmacoterapia, além de desenvolvimento de protocolos que proporcionem seu uso mais seguro (SOUZA, 2013).

### **3.6 Uso da digoxina frente a doenças cardíacas**

Apesar de diversos estudos clínicos demonstrarem que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores beta-adrenérgicos, os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e os antagonistas da aldosterona reduzirem expressivamente a taxa de mortalidade na insuficiência cardíaca, a Digoxina ainda mostra-se como um medicamento vantajoso e utilizável, como sugerem alguns estudos clínicos da Digoxina e da fisiopatologia da insuficiência cardíaca (PERVAIZ *et al.*, 2006).

Nesse sentido, têm-se que a utilização da Digoxina frente ao tratamento da insuficiência cardíaca foi aprovada pela FDA no ano de 1998, tendo como base os estudos da PROVED, RADIANCE e DIG Trial (SOUZA, 2013).

A Digoxina é capaz de melhorar a função barorreceptora e diminuir o tônus simpático. A insuficiência cardíaca possui como uma de suas características a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, aumentando o tônus simpático. Com isso, a Digoxina atua diminuindo o impulso simpático, por aumentar a sensibilidade dos barorreceptores, reduzindo a frequência cardíaca e, conseqüentemente, o consumo do miocárdio. Desta forma, a ausência da Digoxina pode levar ao aumento da atividade simpática, frequência cardíaca e posteriormente à deterioração clínica (BONATTO & MOURA, 2018).

Outra função significativa da Digoxina é a capacidade de aumentar o tônus parassimpático, o qual é prejudicado pela insuficiência cardíaca. Sendo um papel fundamental para o restabelecimento do paciente (VIEIRA *et al.*, 2020).

Outrossim, é igualmente preciso apontar a redução do tônus vascular gerado pela Digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca, ela é responsável por diminuir a resistência vascular sistêmica e o tônus venoso, sendo, provavelmente um efeito indireto mediado pela atividade simpática da Digoxina apenas em pacientes com insuficiência cardíaca, pois de maneira oposta, a Digoxina possui propriedades vasoconstritoras (PERVAIZ *et al.*, 2006).

### **3.7 Estado da arte dos efeitos sobre pacientes cardiopatas com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca**

A insuficiência cardíaca e a fibrilação atrial são duas epidemias emergentes do século XXI (ZIFF *et al.*, 2015). A fibrilação atrial é o tipo de arritmia cardíaca mais comum, sendo prevalente em aproximadamente 2% da população mundial. Essa arritmia provoca aceleração de seus batimentos cardíacos e ocasionam irregularidade em seu ritmo, pelo fato de provocar uma inteira desorganização na atividade elétrica atrial, originando perda na capacidade dos átrios de se contraírem, não gerando a sístole atrial (SETHI *et al.*, 2018).

Além disso, a fibrilação atrial está relacionada com um aumento no risco de morbidade e morte, como também pode acarretar em um aumento de quase cinco vezes o risco de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (SETHI *et al.*, 2018). Ela está relacionada diretamente com a idade avançada, hipertensão, insuficiência cardíaca, diabetes e índice de massa corpórea elevada (SOUZA, 2013).

No que se refere ao tratamento da fibrilação atrial, em geral se faz necessário o apoio de intervenções médicas para a diminuição da frequência cardíaca, evitando taquicardia excessiva (SETHI *et al.*, 2018).

Durante os últimos anos, estudos foram realizados a fim de compararem pacientes com quadros de cardiopatas com ou sem o uso da Digoxina, avaliando os efeitos benéficos e prejudiciais da Digoxina para o tratamento de cardiopatias (SETHI *et al.*, 2018).

### **3.8 Impacto da digoxina frente à pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial**

Diante de um cenário controverso sobre a utilização da Digoxina, houve a realização de diversos estudos para investigar sua ação e impacto sob pacientes que estão com insuficiência cardíaca e/ou fibrilação atrial. Nesse cenário, três importantes estudos prospectivos, multicêntricos e randomizados, duplo-cego, placebo controlados foram realizados: DIG Trial, PROVED e RADIANCE (BONATTO & MOURA, 2018).

Um dos estudos mais importantes é conhecido como DIG, sendo publicado no ano de 1997 pelo grupo de estudos Digitalis Investigation Group (DIG), idealizado para analisar se o uso da Digoxina reduz a mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca. Dessa forma, o DIG randomizou entre dois grupos 7.788 pacientes: os que tomaram Digoxina e aqueles que ingeriram placebo (HELBER & TUCCI, 2009). No ensaio principal, a mortalidade não foi afetada, contendo valores limítrofes, houveram 1.181 mortes (34,8%) de pacientes que fizeram o uso da Digoxina e 1.194 mortes (35,1%) de pacientes que utilizaram placebo (HELBER & TUCCI, 2009). Contudo, no grupo da Digoxina houve uma tendência de diminuição (queda de 6%) do risco de hospitalizações relacionadas a insuficiência cardíaca quando comparada com o grupo de pacientes que fizeram o uso de placebos (SOUZA, 2013). Os resultados do DIG Trial foram impactantes em relação ao conhecimento e arsenal terapêutico da época (BONATTO & MOURA, 2018).

Houve a realização de uma análise que visou avaliar o estudo DIG de acordo com as concentrações séricas de Digoxina, cuja finalidade seria ponderar a participação da concentração do medicamento em hospitalizações e na mortalidade (VIRGADAMO *et al.*, 2015). Nesta análise, foi constatada uma redução na mortalidade cujos pacientes estiveram com níveis séricos mais baixos de Digoxina (0,5-0,8ng/mL), nesse sentido, à medida que a concentração sérica da Digoxina aumentou, o risco de mortalidade também se elevou, ao ponto que tais pacientes com níveis superiores a 1,2 ng/mL tiveram uma taxa de mortalidade absoluta de 11,8% maior do que os pacientes que receberam placebo (VIRGADAMO *et al.*, 2015).

Neste sentido, anteriormente, no ano de 1993, houveram dois estudos (randomizados, duplo-cegos e placebos-controlados) que demonstraram os malefícios que a remoção da Digoxina pode ocasionar em pacientes com insuficiência cardíaca, denominados de PROVED e RADIANCE (HELBER & TUCCI, 2009). Os pacientes que foram acompanhados durante o primeiro estudo recebiam diurético em associação com a Digoxina, em relação aos pacientes

do segundo estudo, recebiam a Digoxina associada com diuréticos e inibidor da enzima conversora de angiotensina, seguindo esse cenário, no período de estabilização, a Digoxina foi substituída por um placebo em um dos grupos de cada um desses determinados ensaios (HELBER & TUCCI, 2009). Com isso, foi possível observar que, em ambos os estudos, após a suspensão do uso da Digoxina, foi notada a diminuição da tolerância aos exercícios, além de redução da fração de ejeção, aumento da frequência cardíaca e da descompensação cardíaca nos grupos em que o digitálico foi suspenso, evidenciando o benefício clínico do uso de digitálicos (SOUZA, 2013).

### **3.9 Declínio do uso da digoxina no tratamento de insuficiência cardíaca e fibrilação atrial**

Apesar do tratamento da insuficiência cardíaca e fibrilação atrial terem progredido consideravelmente nas últimas décadas, ele permanece controverso tendo em vista os medicamentos mais utilizados, incluindo o uso da Digoxina (ZIFF *et al.*, 2015).

Atualmente, o uso da Digoxina diminuiu, em partes, após a publicação de estudos observacionais que apresentaram aumento da mortalidade com o uso da Digoxina. Duas meta-análises recentes apoiaram esta visão, contudo foram fundamentadas apenas com base em uma pequena seleção de estudos observacionais, destacando a necessidade de uma avaliação mais abrangente (ZIFF *et al.*, 2015).

Por fim, foi nítido o declínio da utilização da Digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca durante o final do século passado e nos primeiros anos do século XXI, tal declínio aconteceu após a divulgação dos resultados do DIG Trial, sendo, aparentemente, devido à falta de significância estatística na análise da mortalidade descrita no estudo (HELBER & TUCCI, 2009). Nesse sentido, existe um grande impasse para determinar o lugar da Digoxina no manejo clínico em casos de insuficiência cardíaca e fibrilação atrial (ZIFF *et al.*, 2015). Diante de tal exposto, existem razões para lamentar o afastamento dos digitálicos, pois não possuem uma definição incontestável de que eles são desnecessários na rotina de tratamento da insuficiência cardíaca (HELBER & TUCCI, 2009). Nesse cenário, existe documentação suficiente demonstrando sua eficiência em baixas doses, não comprometendo a sobrevida e sem acrescentar comorbidades, além de reduzir as atividades do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina, melhorar a capacidade física e a sensação de bem-estar e, evidentemente, compor uma classe de medicamentos destacada pelo fácil acesso à população de baixo poder aquisitivo e de fácil controle por administração oral (HELBER & TUCCI, 2009).

## **4 CONCLUSÃO**

Portanto, este trabalho permitiu conhecer a evolução do uso medicinal da planta *Digitalis purpurea L.*, até a sua contribuição para a formação da Digoxina. Ademais, os resultados obtidos durante o presente estudo proporcionaram uma compreensão da problemática da insuficiência cardíaca e o papel da Digoxina neste impasse.

Durante o destrinchar dos resultados, foi possível observar a relevância da Digoxina e de diversos aspectos da mesma, principalmente em relação a sua aplicabilidade, formas farmacêuticas, papel farmacológico, concentração plasmática, toxicidade e o seu destaque frente à problemas cardíacos.

Contudo, diante de três estudos de suma importância (DIG Trial, RADIANCE e PROVED), além de outros estudos observacionais, foi analisado o declínio do uso deste medicamento, que ocorreu a partir do final do século XX, tais resultados são sugestivos de discussão e, por alguns, contestação.

Por fim, diante de tudo que foi discutido, o atual trabalho trouxe uma explicação adequada que pode sugerir uma ressignificação da função da Digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca ao qual, mostra-se como uma tarefa para a cardiologia definir ao longo do século XXI. Sendo assim, futuros ensaios randomizados sobre a Digoxina apresentam-se como imprescindíveis para determinar o lugar deste medicamento clinicamente.

## REFERÊNCIAS

- AIDAR, Laura. A Noite Estrelada. **Toda Matéria**, [s.d.]. Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/a-noite-estrelada/>. Acesso em: 23 fev. 2024.
- ARRUDA, V. L.; MACHADO, L. M. G.; LIMA, J. C.; SILVA, P. R. S. Tendência da mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil: 1998 a 2019. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. 2022, 25: E220021. Doi: <https://doi.org/10.1590/1980-549720220021.2>.
- BOCCHI, E. *et al.*, **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1 supl. 1):1-33.
- BONATTO, M. G.; MOURA, L. Z. Digoxina: todos merecem uma segunda chance?. **Journal of the American College of Cardiology**. 2019; 01: p. 50-2. Disponível em: <<https://jacc.elsevier.pt/pt-pdf-XY735109719002360?referer=buscador>>. Acesso em: 13 mar. 2024.
- BURCHELL, H. B. Digitalis Poisoning: Historical and Forensic Aspects. **American College of Cardiology**. 1983, 1(2), p. 506-516.
- CISZEWSKA, J.; CISZEWSKI, A. Vincent van Gogh and digitalis. **Polish Archive of Medicine International**. 2013, 123(9), p. 500-501.
- Comitê, Manual de Farmácia Farmacocinética Clínica CPW (Vol. 2). Divisão de Prática e Desenvolvimento Farmacêutico, 2019.
- DRUGBANK. Drugbank Database. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00390>>. Acesso em: 26 mar. 2024.
- GAZZANIGA, G.; MENICHELLI, D.; SCAGLIONE, F.; FARCOMENI, A.; PANI, A.; PASTOR, D. Effect of digoxin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation with and without heart failure: an umbrella review of systematic reviews and 12 meta-analyses. **European J. of Clinical Pharmacology**. 2023, p. 473-483.
- GONA, S. R.; ROSENBERG, J.; FYFFE-FREIL, R. C.; KOZAKIEWICZ, J. M.; MONEY, M. E. Review: Failure of current digoxin monitoring for toxicity: new monitoring

recommendations to maintain therapeutic levels for efficacy. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**. 2023. doi: 10.3389/fcvm.2023.1179892.

HELBER, I.; TUCCI, P. J. F. Digitálicos: os Resultados do DIG no Século XXI. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. 2010; 95(4): p.108-111.

JALIL, M. H. A.; ABDULLAH, N.; ALSOUS, M. M.; SALEH, M.; ABU-HAMMOUR, K. A systematic review of population pharmacokinetic analyses of digoxin in the paediatric population. **The British Pharmacological Society**. 2020; 86, p. 1267-1280. Doi: 10.1111/bcp.14272.

MAINWARING, R. MAINGWARING S. Doctor Gachet, in the kitchen, with the foxglove. **Cardiol Young**. 30 (12), p. 1856-1865. 2020. doi: 10.1017/S1047951120002978.

MASSAD, S. K. M. G. About van Gogh and the foxglove plant. **Cardiologia**. 2014; 127, p.164–166. doi: 10.1159/000355335.

MIHAI GHEORGHIADÉ, M. D.; KIRKWOOD, F.; ADAMS, Jr, M. D.; WILSON, S.; COLUCCI, M. D. Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. **Clinician Update**. 2004, p. 2959-2964. doi:10.1161/01.CIR.0000132482.95686.87.

MORS, Luiz. Van Gogh, Digitalis e a verdade sobre os girassóis. 2014. Disponível em: <<https://oetnobotanico.wordpress.com/2014/01/22/van-gogh-digitalis-e-a-verdade-sobre-os-girassois/comment-page-1/>>. Acesso em: 22 fev. 2024.

**O que os autorretratos de Van Gogh revelam sobre sua vida**, BBC News, 2022. Disponível em: <<https://g1.globo.com/pop-arte/noticia/2022/05/21/o-que-os-autorretratos-de-van-gogh-revelam-sobre-sua-vida-e-sua-obra.ghtml>>. Acesso em: 27 fev. 2024.

PATOCKA, J. *et al.*, Digoxin: Pharmacology and Toxicology - A Review, **Environmental Toxicology and Pharmacology** (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103400>.

PERVAIZ, M H.; DICKINSON, M. G.; YAMANI, M. Is digoxin a drug of the past? **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. 2006, v. 73, n. 9, p. 821-834.

SCARLATO, E. WERNER, A. Digital: Uma planta ligada à arte. **Acta Toxicol**, 29 (3), p. 147-156, Buenos Aires, 2021. Acesso em: 28 fev. 2024.

SETHI, N. J.; NIELSEN, E. E.; SAFI, S.; FEINBERG, J.; GLUUD, C.; JAKOBSEN, J. C. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. **PLOS ONE**. 2018, 13(3):e0193924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193924>.

SHAMUGAM, S.; TARIDI, N. S.; REDZUAN, A. M. Digoxin in atrial fibrillation: a pharmacokinetic perspective. **Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology**. v 30, n 18, p. 115-126. 2023. Doi: 10.53555/jptcp.v30i18.3009.

SOMBERG, J. Van Gogh and Digitalis. **American Journal of Cardiology**, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.009>. Acesso em: 28 fev. 2024.

SOUZA, F. C. Avaliação do efeito de fatores de risco para intoxicação digitalica na farmacocinética da digoxina. Dissertação (Mestrado em Ciências Cardiovasculares) - Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2013.

SOUZA, F. C.; MARQUES, E. B.; BARROS, R. B. M.; SCARAMELLO, C. B. V. Study of digoxin use in a public health unit. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**. 2015, 87(2), p. 1033-1040. Doi: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140133>.

THACKER, D.; SHARMA, J. **Digoxin toxicity**. **Clinical Pediatrics**. 2007; 46(3): p. 276-279. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0009922806294805>>. Acesso em: 10 mar. 2024.

The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. **The New England Journal of Medicine**. 1997, v. 336, n. 8.

VIEIRA, S. E.; SHIMIZU, A. C.; BATISTA, A. J.; SILVA, B. L.; DE LIMA, G. S. B.; SILVA, L. M.; PALOSQUI, M. D.; DE SOUZA, W. K. C.; BENTO, S. G. R.; ONZANI, G. S.; VENTRICCI, A. B. G.; ROSA, A. A. S.; MARQUES, M. G. Intoxicação Digitalica: revisão de literatura. In: Congresso de Iniciação Científica das UNIFIO, XVIII., 2020, Ourinhos. Anais eletrônicos [...] Ourinhos: FIO, 2020. p. 1-9. Disponível em: <<http://www.cic.fio.edu.br/anaisCIC/anais2020/pdf/10.04.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2024.

VIRGADAMO, S.; CHARNIGO, R.; DARRAT, Y.; MORALES, G.; ELAY, C. S. Digoxin: A systematic review in atrial fibrillation, congestive heart failure and post myocardial infarction. **World Journal of W J C Cardiology**. 2015, 7(11), p. 808-816.

WRAY, S.; EISNER, D. A.; ALLEN, D. G. Two hundred years of the foxglove. **Medical History**. 1985, n. 5, p. 132-150.

ZIFF O. J.; LANE, D. A.; SAMRA, M.; GRIFFITH, M.; KIRCHHOF, P.; LIP, G. Y. H.; STEEDS, R. P, TOWNEND, J.; KOTECHA, D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. **BMJ** 2105;351:h4451. doi:10.1136/bmj.h4451.

## AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento mais profundo exteriorizado dá-se à Deus pela presença e proteção de maneira ilimitada durante toda minha vida. Sua graça e misericórdia foram fundamentais para a minha jornada até aqui.

O suporte que permeou desde antes do meu nascimento reside em meus pais: Fernanda Magna e José Pedro. Obrigado por terem passado pelos momentos de sol e chuvas intensas, aos quais, este momento solene não conseguiria demonstrar tais situações, porém, eu as lembro, de cada uma delas, tantos sacrifícios e lutas se tornaram inefáveis em minha memória. Espero retribuí-las diariamente ao longo de nossas vidas.

Diversos membros da minha família foram essenciais durante minha vida, sobretudo meu tio e amigo Gláucio (*in memoriam*), ele daria tudo para me ver durante este momento e eu daria tudo para vê-lo aqui. Desde que ele se foi, tive que ser outro. E desde então, sou outro todos os dias. Sua falta é sentida constantemente e espero que, de onde você estiver, que esteja orgulhoso de mim.

Durante o início do curso conheci uma pessoa muito especial que, de modo gracioso, tornou-se minha companheira. Ela foi minha base emocional e apoio durante todos os momentos, sendo a maior dívida que eu ganhei na minha vida. Obrigado, Júlia Tereza, por ser meu porto seguro, por tudo que fizestes por mim e pelo seu amor incondicional.

Agradeço imensamente aos meus inesquecíveis amigos que fiz durante a primeira semana de curso e que estiveram presentes durante todo o percorrer do mesmo. Adeilson, Aline, Ellen, Ester e Milena, com vocês os momentos de aflição, descontração, felicidade e estresse que a faculdade nos proporcionou se tornaram mais leves e inesquecíveis. Vocês foram minha válvula de escape e suporte. Gratidão a cada um de vocês cinco.

Durante a graduação, pude ingressar na pesquisa-científica, conhecendo um pouco desta notável área e que é uma das responsáveis pela evolução da humanidade. Tive a sorte de me introduzir no grupo do meu professor e orientador Felipe Hugo, ao qual possui minha gratidão, admiração e respeito.

Ademais, durante os anos que passei no laboratório (LABDEM) fazendo pesquisa, tive a sorte de conviver com pessoas incríveis. Agradeço por cada momento que passei com Ana Clara, Davi, Jessé, Kilma, Myllena, Niedja e Vimerson, pois essas convivências que tive foram cruciais por proporcionar momentos de aprendizagem, risadas, e contribuição em minha jornada.

Agradeço também a Liat, Marcelly, Maria Lorena e Zainara, pelo acolhimento e vivências compartilhadas durante o final do curso, vocês foram responsáveis por proporcionar dias mais prazerosos e bem-humorados, essa trajetória não teria sido a mesma sem vocês.

Minha gratidão aos meus amigos Arlindo, Carlos Eduardo, Ellyton, Gabriel, Joéliton, Pablo e Rafael que estiveram presentes e contribuíram grandemente, de modo em conjunto ou isolado, dentro ou fora da universidade. Vocês ajudaram a tornar a caminhada mais agradável e memorável.

Por último, mas não menos importante, agradeço a Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) pelo fornecimento de todo suporte e estrutura para a minha formação, juntamente com a FAPESQ que foi responsável por fornecer bolsas de estudos ao longo do curso.